

Marie Nicolai

Biomateriais em oftalmologia



Universidade Fernando Pessoa

Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Marie Nicolăi

Biomateriais em oftalmologia



Universidade Fernando Pessoa

Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Marie Nicolăi

Biomateriais em oftalmologia

Atesto a originalidade deste trabalho

Marie Nicolăi

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Dr^a Maria Pia Ferraz

SUMÁRIO

Oftalmologia é o ramo da medicina que lida com doenças do olho, o órgão da visão e seus anexos. Os biomateriais podem ser feitos com diferentes tipos de materiais e têm a função de substituir ou melhorar uma função ou um órgão. No caso dos biomateriais oftálmicos, é o olho. Eles correspondem a qualquer material que possa entrar em contato com sistemas biológicos e continuaram a melhorar ao longo dos anos e a criação de novos biomateriais. Com a chegada das novas gerações, eles conseguiram reduzir as complicações, reduzindo os problemas de toxicidade e melhorando as biocompatibilidades associadas às gerações mais velhas. Com o envelhecimento da população, os problemas oculares estão se tornando mais prevalentes, os biomateriais têm ajudado nos últimos anos a melhorar ou restaurar a visão, melhorando a qualidade de vida de muitos pacientes.

Esta dissertação pretende rever alguns dos biomateriais oftalmológicos mais comuns: as lentes de contato, lentes intraoculares, lágrimas artificiais, inlays, substituições vítreas e a cirurgia mini-invasiva no glaucoma, também chamados MIGS.

Palavras-Chave: olho, biomateriais, biomateriais oftalmologia, lentes de contato, lentes intraoculares, lágrimas artificiais, inlays, substituições vítreas, cirurgia mini-invasiva glaucoma, MIGS.

ABSTRACT

Ophthalmology is the branch of medicine that deals with diseases of the eye, the organ of vision and its attachments. Biomaterials can be made with different types of materials and can replace or improve a function or an organ. In the case of ophthalmic biomaterials, it is the eye. They correspond to any material that come into contact with biological systems and have continued to improve over the years and the creation of new biomaterials. With the arrival of new generations, they have succeeded in reducing complications, toxicity and improving the biocompatibilities, associated with older generations. With the aging population, eye problems are becoming more prevalent, biomaterials have helped in recent years to improve or restore vision, improving the quality of life of many patients.

This essay aims to review some of the most common ophthalmic biomaterials: contact lenses, intraocular lenses, artificial tears, inlays, vitreous replacements, and mini-invasive glaucoma surgery, also called MIGS.

Keywords: eye, biomaterials, biomaterials ophthalmology, contact lenses, intraocular lenses, artificial tears, inlays, vitreous substitutions, mini-invasive glaucoma surgery, MIGS.

DEDICATÓRIA

Pour Frédéric,

Ta curiosité insatiable aurait aimé ce sujet.

Para Frédéric,

Tua curiosidade insaciável teria amado esse assunto.

“Remember to look up at the stars and not down at your feet.

Try to make sense of what you see and
wonder about what makes the universe exist. Be curious.”

Stephen Hawking

AGRADECIMENTOS

A Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, e mais particularmente a todos os professores do meu currículo, obrigada pela sua gentileza, sua atenção, sua paciência. Obrigada por permiti-me realizar o meu sonho, por estar sempre presente para mim e por me permitir integrar-me da melhor maneira possível. Obrigada por tornar esta experiência no Porto inesquecível e a minha segunda casa nos últimos cinco anos.

Um grande obrigado à Dr^a. Maria Pia Ferraz por sua orientação, toda sua ajuda, sua disponibilidade e seu conhecimento durante a realização deste trabalho.

À minha mãe, meu pai, meu irmão, a Nathalie, obrigada por apoiar-me durante esses cinco anos. Do primeiro ao último dia, você sempre acreditou em mim. Sem você, eu não poderia ter conseguido. Obrigada mãe por estar sempre lá durante meus momentos de dúvidas, por seu constante encorajamento e seu amor. Você é a melhor mãe que se pode ter. Obrigada pai por ajudar-me durante esses muitos anos no Portugal, por apoiar-me e nunca perder sua paciência comigo. Thomas, meu irmão, obrigada por ter servido como modelo durante a nossa vida, obrigada por continuar a despertar minha curiosidade e sempre me faz querer aprender mais.

Victor, eu só tenho boas memórias desses quatro anos juntos, obrigada por apoiar-me até o fim. Obrigada Aurele, Léa, Maiwenn e todas as pessoas que se tornaram como uma família para mim. Que nossa amizade e risos continuem por muitos anos.

Clémence, minha irmã. Johanna, minha melhor amiga. Julia, minha amiga desde 14 anos. Você me motiva a ser a melhor versão de mim possível. Obrigada por sempre estar lá para mim e ter me sempre amei mesmo quando eu estava deprimido.

ÍNDICE GERAL

SUMÁRIO	I
ABSTRACT	II
DEDICATÓRIA	III
AGRADECIMENTOS	IV
ÍNDICE GERAL.....	V
ÍNDICE DE FIGURA.....	VII
ÍNDICE DE ABREVIATURA.....	VIII
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO I – ANATOMIA E FISIOLOGIA DO OLHO	3
1. O GLOBO OCULAR	3
1.1. O RECIPIENTE.....	3
1.2. OS ELEMENTOS TRANSPARENTES LOCALIZADOS DENTRO DO OLHO 4	
2. OS ANEXOS DO OLHO	5
2.1. CAVIDADES ÓSSEAS	5
2.2. APARELHO OCULOMOTOR.....	5
2.3. APARELHO DE PROTEÇÃO DO GLOBO OCULAR.....	6
3. A FISIOLOGIA DO OLHO	7
CAPÍTULO II – BIOMATERIAIS	7
1. HISTÓRIA E DEFINIÇÃO.....	7
2. OS DIFERENTES TIPOS DE BIOMATERIAIS E OS PARÂMETROS IMPORTANTES DOS SEUS DESENVOLVIMENTOS.....	8
3. APLICAÇÃO DOS BIOMATERIAIS.....	10
4. OS BIOMATERIAIS EM OFTALMOLOGIA.....	10
4.1. ENGENHARIA DE TECIDOS E MEDICINA REGENERATIVA EM OFTALMOLOGIA.....	11
CAPÍTULO III – OS BIOMATERIAIS EM OFTALMOLOGIA	12
1. AS LENTES DE CONTATO	12
1.1. HISTÓRIA.....	12
1.2. LENTES DE CONTATO GELATINOSAS.....	14
2. AS LENTES INTRAOCULARES	19
2.1. LENTES DE ACRÍLICO	20
2.2. LENTES EM ELASTÓMEROS DE SILICONAS	22
3. AS LAGRIMAS ARTIFICIAIS	23

3.1.	COMPOSIÇÃO DO FILME LACRIMAL.....	24
3.2.	FORMULAÇÃO DOS SUPPLEMENTOS LACRIMAIS E SUBSTITUTOS LACRIMAIS.....	25
4.	OS INLAYS.....	30
4.1.	HISTÓRIA.....	30
4.2.	A PRESBIOPIA.....	32
4.3.	OS INLAYS.....	33
5.	SUBSTITUÇÕES VÍTREAS	36
5.1.	CARACTERÍSTICAS DO VÍTREO.....	36
5.2.	VÍTREO NUMA SITUAÇÃO PATOLÓGICA.....	37
5.3.	SUBSTITUTO VÍTREO IDEAL	38
5.4.	SUBSTITUTO VÍTREO ATUAL.....	38
6.	CIRURGIA MINI-INVASIVA NO GLAUCOMA (MIGS).....	44
6.1.	TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS	44
6.2.	AS TERAPIAS CIRURGICAS	45
	CONCLUSÃO	50
	BIBLIOGRAFIA	52

ÍNDICE DE FIGURA

<i>Figura 1: Esquema do globo ocular.....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 2: A conjuntiva e as pálpebras</i>	<i>6</i>
<i>Figura 3: As glândulas lacrimais</i>	<i>6</i>
<i>Figura 4: História das lentes de contato</i>	<i>14</i>
<i>Figura 5: Fabricação por lathe-cutting</i>	<i>15</i>
<i>Figura 6: Fabricação por spin-casting</i>	<i>16</i>
<i>Figura 7: Fabricação por cast-moulding</i>	<i>17</i>
<i>Figura 8: IOL acrílico hidrofóbico dobrável em uma peça</i>	<i>21</i>
<i>Figura 9: IOL acrílica hidrofílica dobrável.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 10: Estruturas envolvidas na produção do filme lacrimal</i>	<i>25</i>
<i>Figura 11: História dos materiais não hidrogel testados para os inlays intracorneanos</i>	<i>31</i>
<i>Figura 12: The Raindrop Near Vision Inlay.....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 13: The Kamra inlay.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 14: Liquefação vítrea e descolamento vítreo posterior.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 15: iStent e iStent Inject.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 16: Hydrus Microstent após implantação</i>	<i>47</i>
<i>Figura 17: XEN implantação.....</i>	<i>49</i>

ÍNDICE DE ABREVIATURA

BAC – Cloreto de benzalcônio

C₃F₈ – Perfluoropropano

CAB – Butirato de acetato de celulosa

CMC – Carboximetilcelulose

DED – Doença do olho seco

DES – Síndrome do olho seco

DTS – Síndrome de disfunção lacrimal

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

EUA – Estados-Unidos

FACO – Facoemulsificação

GAG – Glicosaminoglicano

GDI – Implantes de drenagem de glaucoma

GMS – Gold Micro Shunt

HA – Ácido hialurônico

HEMA – Metacrilato de hidroxietila

HP-guar – Guar de hidroxipropilo

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

HSO – Óleo de silicone pesado

KCS – Ceratoconjuntivite seca

LIO – Lente intraocular artificial

MIGS – Cirurgia mini-invasiva no glaucoma

MPS – Soluções multiuso

OPC – Opacificação da cápsula posterior

OS – Óleo de silicone

PDMS – Polidimetilsiloxano

PFCL – Fluidos de perfluorocarbonetos

PIO – Pressão intraocular

PMMA – Polimetil-metacrilato

PVA – Álcool polivinílico

PVA-MA – Metacrilato de álcool polivinílico

PVD – Descolamento vítreo posterior

PVP – Polivinilpirrolidona

RD – Descolamento de retina

SF₆ – Hexafluoreto de enxofre

SFA – Alcanos semi-fluorados

INTRODUÇÃO

O olho é um órgão de grande complexidade que é, comparado aos nossos outros órgãos, mais fácil de observar e mais fácil de ter cesso para a cirurgia. É também o primeiro órgão em que um material estranho foi implantado para cumprir a função do que hoje é chamado de biomaterial. Não foi até a introdução de hidrogéis sintéticos, que são polímeros capazes de endereçamento e reter água sem se dissolver em meio aquoso, de modo que a gama de biomateriais oftálmicas crescem consideravelmente (Chirila e Harkin, 2016). O uso de biomateriais está crescendo e integra o conhecimento e ideias de várias disciplinas, como a medicina, biologia, química, física, ciência dos materiais e engenharia (Kulinets, 2015).

As consequências de uma sociedade cada vez mais envelhecida no sistema de saúde tornaram-se um tópico de uma grande importância e preocupação. Manter uma visão adequada é de vital importância, pois ajuda a manter a independência dos idosos. Todos os tecidos e todos os aspetos do olho são afetados pelo envelhecimento até certo ponto. Os distúrbios de visão associados ao aumento da idade são a presbiopia, os olhos secos, a catarata ou o glaucoma para o mais comum (Mann et al., 2016).

Dos biomateriais oftalmológicos, as lentes de contato são as mais antigas e conhecidas. Hoje composto de hidrogel e de hidrogel de silicone, elas são usadas para corrigir a curvatura da córnea. As lentes intraoculares podem substituir o cristalino opacificado e removido durante a operação da catarata. Eles geralmente são compostos de derivados acrílicos ou copolímeros de silicone (Chapoy e Lally, 2008). Outro biomaterial amplamente comercializado são as lágrimas artificiais, usadas principalmente para o tratamento dos olhos secos. Eles reduzem os sintomas de irritação, reduzem a fricção, aumentam a lubrificação, estabilizam o filme lacrimal e protegem contra a desidratação. Eles são dispensados sob a forma de colírios, gel ou na forma de pomada (Hopkins, 2007). Os *inlays* são usados para corrigir a presbiopia e funcionar de acordo com diferentes abordagens (Wu, 2017). Em situações patológicas, como o descolamento da retina, é necessário substituir o vítreo biológico (Donati et al., 2014). O substituto vítreo ideal deve ter um grande número de propriedades para imitar perfeitamente as propriedades físico-químicas (Baino, 2011). Finalmente, o glaucoma é a principal causa de cegueira no mundo, o único fator de risco que pode ser mudado é a diminuição da pressão intraocular. A cirurgia mini-invasiva no glaucoma é uma maneira mais segura e menos invasiva de

reduzir essa pressão e funciona com diferentes canais de saída (Ansari, 2017).

Os objetivos deste trabalho de revisão bibliográfica são triplos. Primeiro, é necessário lembrar o olho com seus principais constituintes para dar contexto a este trabalho, para entender onde cada biomaterial é usado no olho. Em segundo lugar, é necessário explicar o que é um biomaterial, a fim de entender melhor o que é um biomaterial na oftalmologia. E finalmente, apresentar os biomateriais em oftalmologia, explicando por que eles são usados, os diferentes tipos, os diferentes materiais utilizados até hoje.

Esta dissertação não tem parte experimental, é um trabalho de revisão bibliográfica sobre o tema "biomateriais em oftalmologia". Uma pesquisa de artigos foi realizada de outubro de 2017 a junho de 2018 nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. A pesquisa foi feita de modo a obter informações sobre o olho, depois sobre os biomateriais e, finalmente, sobre cada biomaterial em questão. A pesquisa incluiu palavras-chave: "olho", "biomateriais", "biomateriais oftalmologia", "lentes de contato", "lentes intraoculares", "lagrimas artificiais", "inlays", "substituições vítreas", "cirurgia mini-invasiva glaucoma", "MIGS". Foram ainda selecionados livros disponíveis em acesso eletrônico. As publicações consideradas relevantes para o desenvolvimento da tese sobre o assunto foram selecionadas após a leitura do título e do resumo para determinar se abordavam o tema estudado. Artigos e livros mais recentes têm sido pesquisados, incidindo principalmente sobre 2007-2018.

CAPÍTULO I – ANATOMIA E FISIOLOGIA DO OLHO

O olho é o órgão de visão, é situado numa cavidade óssea, a órbita. Ele está ligado ao cérebro pelas vias óticas e está rodeado por uma membrana nutritiva, a coroide, bem como uma membrana protetora, a esclera. O olho é uma estrutura oca, globalmente esférica, cercada por anexos com um papel motor ou um papel protetor (Lavigne e Lamirel, 2013; Société Française d’Ophtalmologiste, 2010).

1. O GLOBO OCULAR

1.1. O RECIPIENTE

É formado por três envelopes ou membranas: a membrana externa, a membrana intermediária e a membrana interna, respetivamente denominada concha córneo-escleral, úvea e retina (Société Française d’Ophtalmologiste, 2010).

A membrana externa é uma camada protetora. Ela é composta atrás da esclera, que é estendido para a frente pela córnea transparente. A esclera é um tecido conjuntivo denso e pouco vascularizado que é coberto na sua parte anterior pela conjuntiva, uma membrana muito fina e transparente. A junção entre a esclera e a córnea é o limbo esclerocorneano. A córnea é a entrada para os raios de luz no globo ocular e é muito rica em fibras nociceptivas (Société Française d’Ophtalmologiste, 2010).

A membrana intermediária é a camada vascularizada. Ela é composta de trás para a frente pela coroide, corpo ciliar e íris. A coroide é muito vascularizada e inervada, permite a nutrição do epitélio pigmentar e das camadas externas da retina neurosensorial. O corpo ciliar é formado por processos ciliares que secretam o humor aquoso e onde a zónula, que é o ligamento suspensor do cristalino, é inserida. A contração do músculo ciliar altera a forma da lente e permite acomodação, que é o foco da visão de perto (Lavigne e Lamirel, 2013). A íris é a parte colorida do olho, que é perfurada no seu centro pela pupila que se contrai e diminui de diâmetro a uma luz intensa, é a miose, ou expande-se no escuro e aumenta de diâmetro, é a midríase (König, 2015).

A membrana interna possui duas camadas: a retina neurosensorial e o epitélio pigmentar. A retina neurosensorial consiste nos primeiros neurônios das vias óticas que formam as fibras óticas que se encontram no nível da papila para formar o nervo ótico. A retina também é composta por fotorreceptores: bastonetes (visão periférica e noturna) e cones

(visão de detalhes e cores) (Société Française d'Ophtalmologiste, 2010). A mácula é a reentrância central, no centro a fóvea é o ponto da retina com a maior densidade de fotorreceptores e a melhor acuidade visual. Os fotorreceptores em grande quantidade e as células cujos axônios constituem as fibras óticas se encontram para formar o nervo ótico, depois o quiasma e finalmente as radiações óticas que conectam a retina ao córtex visual. Essas vias óticas são responsáveis pelo processamento de informações, na forma de impulsos nervosos e o seu transporte para o cérebro. O epitélio pigmentar impede que a luz se difunda para o olho, mas acima de tudo tem um papel regulador nas trocas metabólicas entre a retina e a coroide, isso é chamado de barreira hemato-retiniana (König, 2015).

1.2. OS ELEMENTOS TRANSPARENTES LOCALIZADOS DENTRO DO OLHO

Os meios transparentes permitem a passagem de raios de luz para a retina (Lavigne e Lamirel, 2013).

O cristalino é uma lente avascular biconvexa, convergente. Está ligado ao corpo ciliar pela zónula que, por sua tensão ou relaxamento, modifica o seu poder de convergência, responsável pela passagem da visão distante para a visão próxima, isto é, a acomodação. Há uma perda desse poder de acomodação com a idade, responsável pela presbiopia (Lavigne e Lamirel, 2013; Samar, 2016).

O humor aquoso é produzido pelos processos ciliares e é evacuado pela trabécula, que serve como filtro, no canal de Schlemm. É secretado permanentemente e, assim, permite a manutenção da pressão ocular (Société Française d'Ophtalmologiste, 2010).

O corpo vítreo é um gel composto de 95% de água, mas também fibras de colagénio e de mucopolissacarídeos, com capacidade de absorver choques e manter a consistência do olho e ajuda a manter a retina no seu lugar (Sebag, 2008).

O globo ocular é geralmente dividido em duas regiões: o segmento anterior compreendendo a córnea, a íris, a câmara anterior, o cristalino e o corpo ciliar, e o segmento posterior compreendendo a esclera, a coroide, a retina e o corpo vítreo (Société Française d'Ophtalmologiste, 2010).

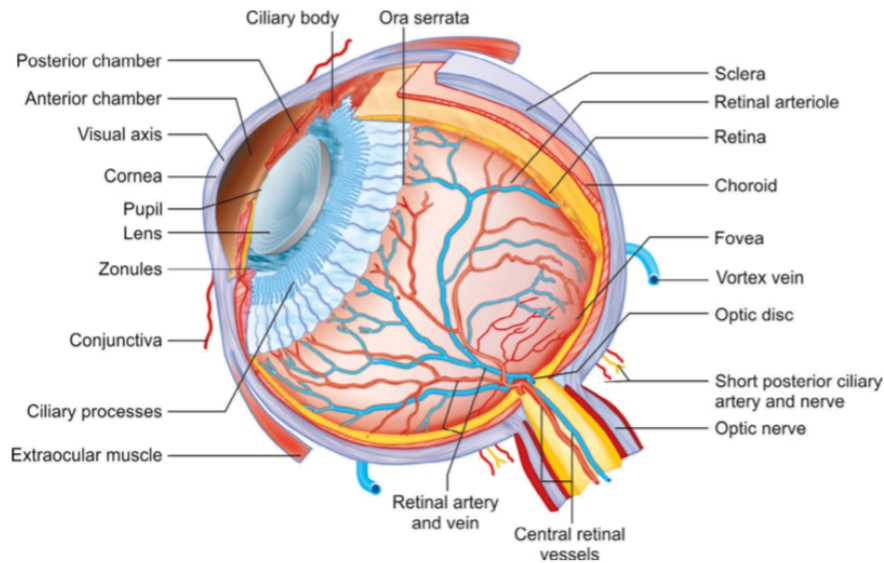


Figura 1: Esquema do globo ocular

Adaptado de (Samar, 2016)

2. OS ANEXOS DO OLHO

2.1. CAVIDADES ÓSSEAS

As cavidades orbitais são cavidades ósseas localizadas na parte superior da face. São separados pela cavidade nasal e protegem o globo ocular, bem como os seus anexos, são perfurados por vários orifícios para a passagem do nervo ótico, os nervos oculomotores e os vasos (Samar, 2016).

A órbita inclui o globo ocular, o nervo ótico, os músculos oculomotores, os nervos oculomotores, a artéria oftálmica, a veia oftálmica, a gordura orbitária e as glândulas lacrimais (Société Française d'Ophtalmologiste, 2010).

2.2. APARELHO OCULOMOTOR

O olho tem a possibilidade de ser mobilizado por seis músculos estriados (quatro direitos e dois oblíquos), sob a influência dos nervos oculomotores (o nervo motor ocular comum, o nervo patético e o nervo motor ocular externo, ou respectivamente os nervos pares III, IV e VI) (Lavigne e Lamirel, 2013).

2.3. APARELHO DE PROTEÇÃO DO GLOBO OCULAR

As pálpebras são compostas de pele com uma parte superior e inferior durante a piscada permite espalhar o filme lacrimal na superfície da córnea para humedecer e proteger o olho de agressões externas (König, 2015).

A conjuntiva é uma membrana que liga as pálpebras, está no lado interno das pálpebras (conjuntiva palpebral ou do tarso) e na face anterior do globo ocular (conjuntiva bulbar) até o limbo esclerocorneano (Lavigne e Lamirel, 2013).

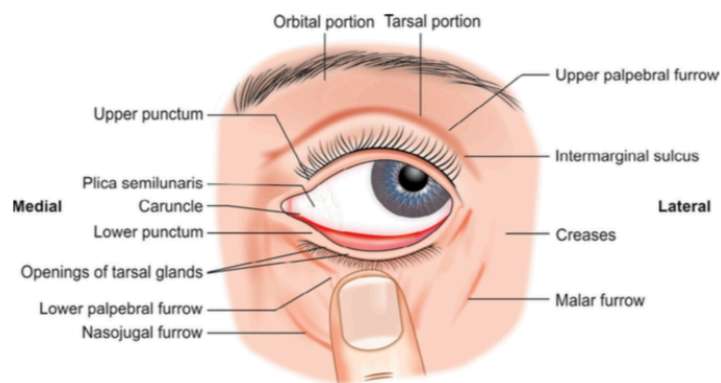


Figura 2: A conjuntiva e as pálpebras

Adapto de (Samar, 2016)

O filme lacrimal é secretado pela glândula lacrimal principal e pelas glândulas lacrimais acessórias que compõem o aparelho lacrimal. É evacuado pelas passagens lacrimais, comunicando-se com as fossas nasais, e permite a humedificação da conjuntiva e da córnea continuamente (Société Française d'Ophtalmologiste, 2010).

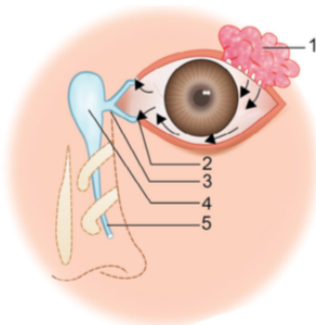


Figura 3: As glândulas lacrimais

1-Lacrimal gland; 2-Punctum; 3-Common canaliculus; 4-Lacrimal sac; 5-Nasolacrimal duct

Adaptado de (Samar, 2016)

3. A FISIOLOGIA DO OLHO

O olho recebe os sinais de luz e transmite-os para o córtex visual através do trato ótico, na forma de sinais elétricos. A luz passa através da córnea que permite a sua convergência para direcioná-los para o centro do olho após uma nova afinação do cristalino. O músculo da íris ajusta a quantidade de luz que será focada na retina. A luz é, nesse momento transformada em sinais elétricos e enviada, pelos canais óticos, para o cérebro onde a imagem será recomposta (Samar, 2016).

CAPÍTULO II – BIOMATERIAIS

1. HISTÓRIA E DEFINIÇÃO

Os biomateriais destinam-se a substituir ou melhorar uma função ou órgão de um sistema biológico humano ou animal e podem ser feitos com diferentes tipos de materiais (Vilamitjana e Fricain, 2017).

Em 1987, a Sociedade Europeia de Biomateriais conseguiu estabelecer uma definição de biomaterial na Conferência de Consenso sobre Definições da Ciência dos Biomateriais. A definição estabelecida nesta data foi: "um material não viável usado num dispositivo médico, destinado a interagir com sistemas biológicos.". O termo não viável foi removido alguns anos depois em uma nova conferência. Em 1999, Williams deu uma nova definição de biomateriais no seu dicionário, que ele disse ser "um material destinado a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer função de tecido, órgão ou corpo" (Williams, 2009).

Assim, genericamente, um biomaterial é uma substância usada para criar alguma coisa adequado para o sistema biológico e que pode ser de origem natural ou artificial. Deve distinguir-se do termo biomaterial utilizado nas ciências ambientais que corresponde sempre a um material de origem natural (Chirila e Harkin, 2016).

Inicialmente, os biomateriais foram definidos só como matérias sintéticas, atualmente a definição inclui qualquer substância que pode entrar em contacto com os sistemas biológicos. A sua conceção é multidisciplinar e o seu uso continua a crescer. A complexidade do sistema biológico torna muito difícil desenvolver um biomaterial capaz de imitar perfeitamente a entidade que deve substituir ou melhorar (Kulinets, 2015). É por isso que, por muito tempo, um rendimento final aceitável, a curto prazo, foi suficiente.

Nos últimos sessenta anos, um progresso significativo foi feito para aproximar o biomaterial das propriedades e funções naturais dos seus alvos biológicos (Chirila e Harkin, 2016).

O termo "biomaterial" foi estabelecido durante o século XX, mas o uso de concha como dente artificial no século VII prova que o seu uso é muito mais antigo. Durante os séculos XVIII e XIX, a compreensão dos investigadores sobre a importância da biocompatibilidade com o sistema biológico levou a grandes avanços no desenvolvimento de biomateriais. No entanto, antes de 1962, eles não existiam oficialmente, assim como não havia processo de aprovação formal (Kulinets, 2015).

O fim da Segunda Guerra Mundial aumentou a disponibilidade de biomateriais de alto rendimento, isso permitiu uma melhoria significativa dos biomateriais de primeira geração. Foi uma época de 'cortar e tentar' em vez de pesquisa sistemática da biocompatibilidade do material. A necessidade destes foi reconhecida nesta época e permitiu uma melhor colaboração entre os vários intervenientes no desenvolvimento dos biomateriais no final dos anos 1960. A toxicologia de substâncias tóxicas nos biomateriais também será melhor compreendida e faz parte da atual definição de biocompatibilidade. Estes são materiais de segunda geração, concebido principalmente para serem reabsorvíveis. A melhor compreensão da biocompatibilidade celular e molecular tornou possível, nas últimas décadas, obter biomateriais mais sofisticados e chegar à terceira geração de biomateriais. Eles fornecem uma resposta celular e molecular e dão aos cientistas um novo objetivo: resolver problemas médicos mais difíceis com novos biomateriais (Kulinets, 2015).

Williams (2009) dá uma versão mais atual da definição de um biomaterial:

Um biomaterial é uma substância projetada para assumir uma forma que, sozinha ou como parte de um sistema complexo, é usada para direcionar, através do controlo de interações com componentes de sistemas vivos, o curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico em medicina humana ou veterinária.

2. OS DIFERENTES TIPOS DE BIOMATERIAIS E OS PARÂMETROS IMPORTANTES DOS SEUS DESENVOLVIMENTOS.

Os biomateriais atuais podem ser divididos em três categorias: sintéticos, derivados da natureza e semi-sintéticos (também chamados de híbridos) (Kulinets, 2015).

Os biomateriais sintéticos metálicos são usados principalmente para fins ortopédicos e odontológicos. Os mais comuns são o aço inoxidável, o titânio puro, as ligas de titânio ou cobalto. Os biopolímeros modernos incluem materiais poliméricos na forma de líquido, filme ou géis, usados como revestimentos, enchimentos, materiais adesivos ou impermeabilização. Eles são usados principalmente para fins de aplicação não portadora. Os biocerâmicas podem ser bioinertes, bioativas ou mesmo biodegradáveis. Devido às suas propriedades de resistência ao desgaste e compressão e ao fato de serem geralmente duras e quebradiças, elas são tradicionalmente usadas para finalidades ortopédicas e odontológicas. Eles podem estar na forma de pó e podem ser adicionados a polímeros para preencher cavidades ósseas como cimentos ortopédicos e dentários. Os compósitos são uma classe relativamente nova de biomateriais, são de três tipos: sintéticos, naturais ou híbridos. Eles são desenvolvidos para uma finalidade específica e num campo muito amplo de aplicações médicas. Os biomateriais naturais, graças às suas semelhanças com os materiais do sistema biológico, são metabolizados por mecanismos fisiológicos, suprimem a resposta inflamatória e evitam a toxicidade dos materiais sintéticos. Sua maior desvantagem é que eles podem ser desnaturados ou decompostos em baixas temperaturas, tornando complexo o tratamento e a esterilização. Eles são geralmente compostos de proteínas, polissacarídeos e/ou polinucleotídeos. Os biomateriais naturais são considerados facilitadores e promotores da cicatrização, reparação e regeneração tecidual (Kulinets, 2015).

Os biomateriais são fabricados para substituir uma parte ou função de um órgão de tecido ou função do corpo, combinando o material e as suas propriedades com o dispositivo e os requisitos fisiológicos. Para isso, eles devem atender a três requisitos: clínico, industrial e económico. A exigência clínica é que o biomaterial tenha propriedades físicas, químicas e biológicas para a cumprir sua missão. Eles devem ser acessíveis, fáceis de produzir em grande escala e atender aos requisitos de marketing. Essa é a exigência económica. A exigência de fabricação corresponde ao fato de que o biomaterial deve ter propriedades que permitam a sua fabricação. É a combinação desses três requisitos que faz o sucesso de um biomaterial com excelentes resultados a um custo acessível. O papel do médico será entender melhor a sua aplicação para reduzir suas possíveis desvantagens, enquanto engenheiros devem otimizar o biomaterial disponível para uma aplicação específica (Kulinets, 2015).

Durante o desenvolvimento dos biomateriais, são levados em conta parâmetros científicos e sociais, como toxicidade, biocompatibilidade, capacidade de cicatrização, requisitos mecânicos e de desempenho, a sua fabricação e especialização ética e regulatória. A toxicidade e a biodisponibilidade permitem definir principalmente a segurança do biomaterial. Não deve libertar substâncias involuntariamente que possam ser tóxicas ao nível local ou sistémico. Biocompatibilidade é definida como a capacidade de um material de não introduzir danos poucos razoáveis ao paciente, no quadro de uma resposta biológica aceitável (Kulinets, 2015).

3. APLICAÇÃO DOS BIOMATERIAIS

Concentrando-se hoje principalmente no desenvolvimento de biomateriais capazes de reproduzir as funções de um sistema biológico e na relação entre o biomaterial e o ambiente biológico, o campo dos biomateriais está se desenvolvendo muito rapidamente. É altamente interdisciplinar e requer conhecimento das propriedades dos materiais ao longo de suas vidas, bem como suas interações com sistemas biológicos (Kulinets, 2015).

4. OS BIOMATERIAIS EM OFTALMOLOGIA

A história dos biomateriais oftálmicos é recente, menos de 100 anos (Chapoy e Lally, 2008). Onofrio Abbate, em 1862, implantou um material estranho para uma finalidade similar a um biomaterial. Era um disco de vidro fechado em uma saia de dois anéis sucessivos, formando uma córnea artificial. A diferença de material entre as zonas central e externa permitiu melhorar a biointegração. Testado na córnea de animais, este dispositivo não poderia ficar mais de uma semana no lugar. Dimmer, na Alemanha, logo depois inventou uma córnea artificial composta de celuloide, que ele implantou em quatro pacientes humanos. Foi rejeitado nos primeiros meses. O celuloide é uma mistura de nitrocelulose e cânfora com estabilizadores, não é um polímero completamente sintético. Não foi até meio século depois que um polímero totalmente sintético foi usado como um biomaterial oftálmico implantável, era um gel de álcool polivinílico (PVA) inserido como um implante. Foi seguida pela primeira córnea artificial feita de polimetil de metacrilato (PMMA). Alguns anos depois, pela primeira vez, um polímero sintético, o poli(1-vinil-2-pirrolidona), foi implantado na cavidade vítrea como um substituto vítreo. É principalmente graças à introdução do hidrogel sintético que a gama de biomateriais oftálmicos poderia ter desenvolvido (Chirila e Harkin, 2016).

O objetivo de desenvolver sucessivas gerações de materiais é preencher as lacunas ou defeitos das gerações anteriores, para melhorar a segurança, eficiência e conforto. Algumas inovações foram feitas para melhorar os padrões de qualidade, rendimento de produção ou eficiência de produção para reduzir custos. Há pressão do mercado para reduzir custos, com o objetivo de permanecer competitivo e ter melhor acessibilidade. Os biomateriais oftálmicos estão agora integrados em dispositivos altamente sofisticados e sua utilidade aumentou drasticamente nos últimos anos (Chapoy e Lally, 2008). Existem muitos requisitos importantes que devem ser atendidos pelos biomateriais oftálmicos, incluindo a capacidade de fornecer oxigênio aos tecidos, alterações refracionais, proteção dos tecidos durante a cirurgia, integração com tecidos, modulação da cicatrização, ou o tamponamento de roturas na retina (Williams, 2009).

As lentes de contato têm um lugar especial como biomaterial oftalmológico, pois estão em contato com os componentes da superfície ocular, principalmente o epitélio da córnea (Chirila e Harkin, 2016). Eles também são economicamente a categoria mais importante e a que sofreu a evolução mais importante e complexa (Chapoy e Lally, 2008).

4.1. ENGENHARIA DE TECIDOS E MEDICINA REGENERATIVA EM OFTALMOLOGIA

Alguns órgãos do corpo humano têm capacidade regenerativa limitada. A engenharia de tecidos procura ajudar na substituição e regeneração de tecido perdido para tratar alguns casos graves, como queimaduras, úlceras, diabetes, insuficiência hepática ou enfarte do miocárdio. É baseado em células-tronco, fatores de crescimento ou biomateriais. O processo geral de engenharia de tecidos baseia-se na implantação de células vivas numa base especialmente concebida para promover a substituição e regeneração de tecidos (Kulinets, 2015). Deve, portanto, ser considerado como o próximo passo no desenvolvimento de biomateriais. Envolve técnicas e métodos mais complexos do que simplesmente colocar uma lente de contato na córnea e deve ser considerada uma parte importante da medicina regenerativa. De acordo com Williams (2009), engenharia de tecidos é "convicção do corpo se curar, através da entrega a sítios relevantes de sinais moleculares, células e estruturas de apoio.". A medicina regenerativa é um campo interdisciplinar de pesquisa e aplicações baseadas no reparo, substituição ou regeneração de células, tecidos ou órgãos para restaurar a função prejudicada. Existe, no entanto, um problema intransponível, a verdadeira regeneração de órgãos sólidos nunca ocorre em

organismos de mamíferos adultos, o homem adulto tem apenas uma capacidade limitada de regeneração espontânea de pele e ossos. Regeneração induzida foi relatada na conjuntiva e córnea (Chirila e Harkin, 2016).

Os biomateriais estão envolvidos na medicina regenerativa de várias maneiras. Exemplos de engenharia de tecidos no olho foram relatados principalmente no segmento anterior (córnea e conjuntiva) e progressos significativos foram feitos em terapias celulares para tratar doenças degenerativas da retina. No futuro, será possível considerar o desenvolvimento de técnicas de fabricação de biomateriais que permitam a produção de tecidos personalizados por meio de avanços na programação de células-tronco, geração de imagens teciduais e desenho auxiliado por computador (Chirila e Harkin, 2016).

CAPÍTULO III – OS BIOMATERIAIS EM OFTALMOLOGIA

1. AS LENTES DE CONTATO

Quando um paciente tem a melhor acuidade visual sem correção ótica, é chamado emétrópico. No entanto, se requer correção ótica, então é ametrópico. A obtenção da melhor acuidade visual pode requer o uso de uma correção ótica, que pode ser óculos ou lentes de contato convergentes ou divergentes, cuja potencia é expresso em dioptrias. Existem 4 distúrbios da refração comuns (Lavigne e Lamirel, 2013):

- Miopia: o globo ocular é muito longo comparado ao poder de convergência dos meios transparentes.
- Hipermetropia: o globo ocular é muito curto.
- Astigmatismo: há uma anomalia de esfericidade da córnea.
- Presbiopia: perda do poder de acomodação da lente.

1.1.HISTÓRIA

Embora as primeiras lentes de contato de vidro tenham aparecido no século XIX. As primeiras teorias datam em particular de 1508, com Leonardo da Vinci, que descreveu um método para alterar diretamente o poder da córnea, imergindo o olho em água. Não foi até a década de 1880 que as primeiras lentes de vidro esclerais surgiram com Adolf Fick, ele descreveu pela primeira vez o processo de fabricação de lentes de contato em 1888 (Efron, 2018; Kulinets, 2015). E Rohm e Haas que introduziu o PMMA, um material considerado biologicamente inerte, não pesado, fácil de fabricar e resistente à quebra, em

1936. As lentes duras, devem-se a um erro de Kevin Tuohy durante o processo de fabricação das lentes esclerais de PMMA e permitiu a popularização das lentes de contato (Efron, 2018).

As lentes de elastômero de silicone foram introduzidas na década de 1960. Esta é uma categoria única porque é uma lente de contato gelatinosa com silicone que não retém água, que é muito permeável aos gases, mas é muito complicado de fabricar e tem uma superfície hidrofóbica (Efron, 2018).

As lentes hidrófilas datam de 1972, inicialmente tentadas por Otto Wichterle, que queriam produzir lentes gelatinosa em metacrilato de hidroxietila (HEMA), e tiveram um sucesso limitado (Efron, 2018). Foi a Bausch & Lomb, em 1972, que introduziu as lentes gelatinosa no mercado, o que foi um sucesso imediato graças ao seu conforto e à sua superior biocompatibilidade. Mas notou-se que poderia ser melhorado melhorando a permeabilidade ao gás, tornando-os mais finos e com maior teor aquoso (Efron, 2018; Hom e Bruce, 2006).

Foi em 1974 que as primeiras lentes rígidas permeáveis ao gás foram inventadas. Um dos primeiros materiais foi o butirato de acetato de celulosa (CAB), que permitiu ter uma permeabilidade do gás superior ao do PMMA, mas estava propensa à deformação. Norman Gaylord incorporou com sucesso o silicone na estrutura básica do PMMA para introduzir uma nova família de lentes de contato de polímero, o acrilato de silicone (Efron, 2018).

Foi em 1994 que Bausch e Lomb desenvolveu uma técnica reduzindo drasticamente os custos de produção e correspondendo às primeiras lentes de contato diárias. Mais de uma década de pesquisa e desenvolvimento intensivos foram necessários para desenvolver lentes de contato de silicone hidrogel. Necessário para melhorar os problemas de hipóxia devido a lentes de contato (Efron, 2018).

Biomateriais em oftalmologia

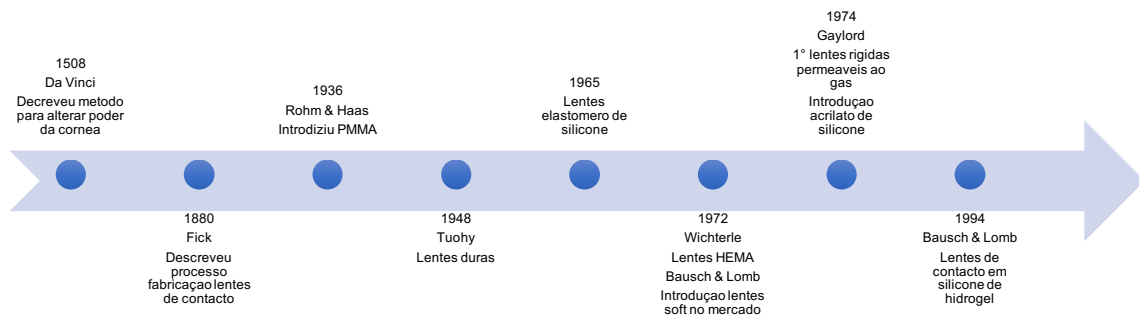


Figura 4: História das lentes de contato

1.2. LENTES DE CONTATO GELATINOSAS

São o tipo mais popular de lentes de contato, representando 88% dos usuários de lentes (Hom e Bruce, 2006). Eles são produzidos com polímeros, que são macromoléculas compostas por milhares de átomos. É o tipo de átomo e seus arranjos geométricos tornam cada polímero único e determinam seus usos e funções particulares (Maldonado-Codina, 2018). Polímeros consistem em pequenos blocos de construção chamados monómeros, são uma sequência de unidades repetidas. Um produto químico é adicionado aos monómeros para criar polimerização. Assim, o esqueleto da lente compreende uma série de unidades repetitivas que podem ser dispostas aleatoriamente ou não aleatoriamente, dependendo de como a polimerização foi iniciada (Henry e DeKinder, 2014; Maldonado-Codina, 2018). As lentes de contato de hidrogel são feitas com um componente de polímero estável, que pode absorver ou ligar-se à água. Existem poros no polímero reticulado que permitem ao líquido penetrar no material, tornando-o hidratado (Henry e DeKinder, 2014). Devido ao ambiente particular que é o olho, seja hidrogel ou hidrogel de silicone, eles devem ser seguros, inertes, não tóxicos, biocompatíveis, fáceis de produzir, manter um filme lacrimal estável e contínuo; ser permeável ao oxigênio para manter o metabolismo normal da córnea; ser íon permeável para manter o movimento dos olhos; estar confortável; fornecer uma visão estável e clara (Henry e DeKinder, 2014; Maldonado-Codina, 2018). Hoje, as lentes de contato gelatinosas são capazes de fornecer alta transmissão de oxigênio à córnea, boa humidade do filme lacrimal para conforto e visão superior, boa resistência do material e permeabilidade a água adequada para manter o movimento da lente (Hom e Bruce, 2006). O hidrogel de silicone é o resultado de anos de pesquisa para combinar o silicone com monómeros de hidrogel convencionais, permitindo ter uma capacidade superior de transmissão de oxigênio e menos propensos a desidratar nos olhos (Henry e DeKinder, 2014; Hom e Bruce, 2006; Millis, 2005).

1.2.1. FABRICO

As lentes de contato gelatinosas são fabricadas de acordo com 3 técnicas: *lathe-cutting*, *spin-casting*, *cast-moulding* ou uma combinação destes três (Efron, 2018; Henry e DeKinder, 2014).

A fabricação por *lathe-cutting* é a mais cara por causa do grande número e da variabilidade de suas etapas. Geralmente é reservado para a produção de lentes personalizadas com recursos que não permitem a produção em massa. O polímero seco é fornecido aos fabricantes na forma de uma haste ou botão, o último é colocado em um torno, onde ele gira e uma ferramenta de diamante virá para gerar a superfície posterior da lente. É então montado com cera adesiva, onde o mesmo processo ocorrerá para gerar a superfície frontal da lente. É então removido do torno e as bordas são polidas antes de serem inspecionadas. A lente seca é hidratada em solução salina para obter sua forma final. É inspecionado de novo antes de ser colocado em um frasco de vidro selado, etiquetado e esterilizado em uma autoclave (Efron, 2018; Henry e DeKinder, 2014).

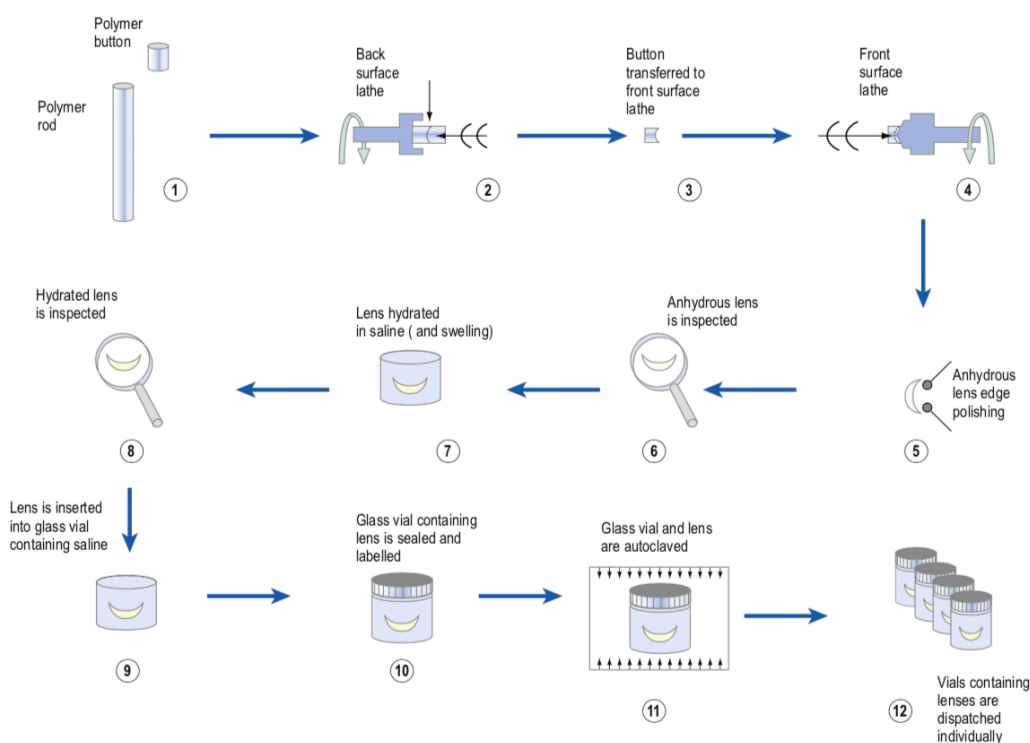


Figura 5: Fabricação por *lathe-cutting*

Adaptado de (Efron, 2018)

A fabricação por *spin-casting* é feita usando uma ferramenta em aço inoxidável, o contorno de sua cabeça definindo a forma da superfície anterior da lente. Ele permite a fabricação de centenas de milhares de moldes femininos, produzidos pela pressão da ferramenta masculina em polipropileno fundido que, uma vez resfriado, endurece. O molde fêmea é colocado em eixo que gira sobre o eixo da lente, concavidade para cima, e monómeros líquidos são introduzidos no molde em rotação. A forma final da lente é determinada por uma combinação de temperatura, gravidade, força centrífuga, tensão superficial, quantidade de líquido no molde e velocidade de rotação. Os monómeros são irradiados com luz UV para iniciar a polimerização. A lente seca é removida do molde, suas bordas polidas e o molde removido. Os passos finais são os mesmos do *lathe-cutting*, exceto que são inseridos em uma embalagem contendo solução salina. O blister é selado e esterilizado em autoclave (Efron, 2018; Henry e DeKinder, 2014).

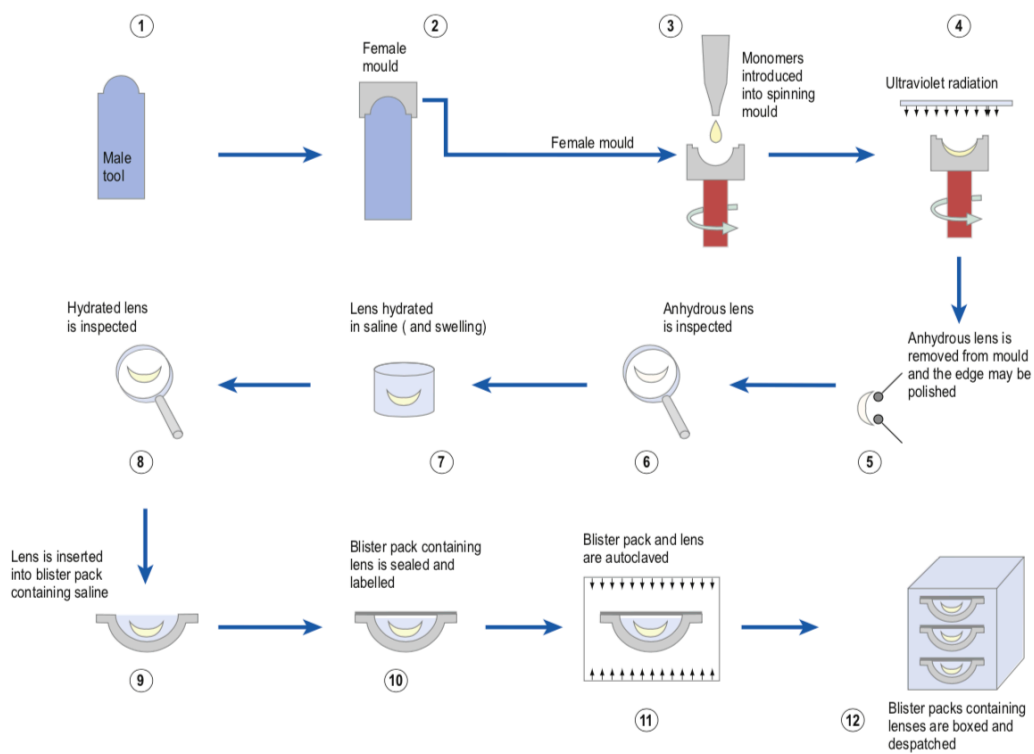


Figura 6: Fabricação por *spin-casting*

Adaptado de (Efron, 2018)

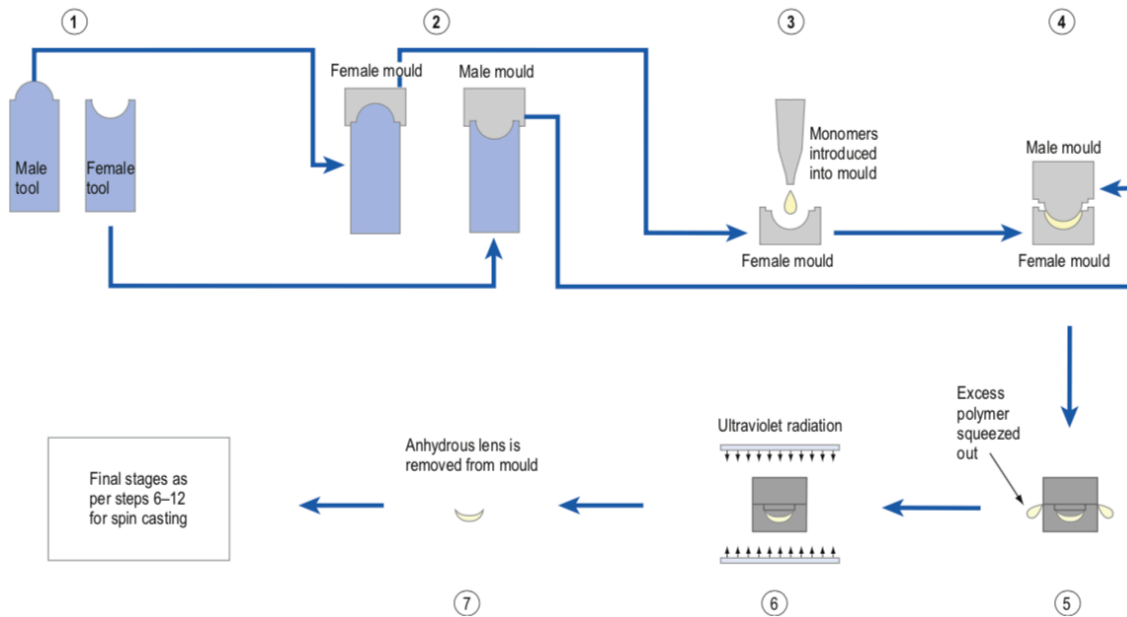


Figura 7: Fabricação por cast-moulding

Adaptado de (Efron, 2018)

A fabricação por *cast-moulding* é a maneira preferida de fabricar lentes. As ferramentas masculinas e femininas são em aço inoxidável, o contorno da cabeça da ferramenta masculina definirá a forma da superfície frontal da lente, enquanto o contorno da cabeça da ferramenta feminina definirá a forma da superfície posterior da lente. Os moldes macho e fêmea são feitos pressionando as ferramentas em polipropileno fundido que, uma vez resfriado, endurece. O molde feminino é montado, a concavidade para cima e os monómeros líquidos são introduzidos nele. O molde macho é então colocado no molde fêmea. O excesso de polímero é expelido no exterior. Os monómeros são irradiados com UV ou energia térmica para iniciar a polimerização. A lente seca é removida do molde, que é descartada, e é inspecionada. O final da produção segue o mesmo método que o de *spin-casting* (Efron, 2018).

1.2.2. MANUTENÇÃO

As lentes de contato devem ser limpas, desinfetadas e armazenada até à próxima utilização (Henry e Do, 2014; Millis, 2005; Morgan, 2018). A necessidade para limpá-las é devido à grande variedade de detritos que possam aderir à superfície da lente de contato (Henry e Do, 2014; Morgan, 2018). A limpeza também melhora o processo de desinfecção, reduzindo o número de microrganismos nas lentes de contato. Inicialmente, o processo de manutenção consistiu em várias etapas com um produto para cada um, tornando o cumprimento reduzida (Henry and Do, 2014; Morgan, 2018). No entanto, hoje

é diferente com a existência de soluções únicas, e com a chegada no mercado de lentes de contato gelatinosas diárias (Henry and Do, 2014; Morgan, 2018). Todas as soluções contêm tampões para manter o pH dentro de limites restritos (Millis, 2005).

A desinfecção foi inicialmente feita por calor, causando uma desinfecção muito eficaz, mas também responsável para a desnaturação das proteínas que deterioram a superfície das lentes de contato. Além disso, a contaminação microbiana era possível se as lentes permanecessem por um período prolongado na solução salina refrigerada (Morgan, 2018). A desinfecção térmica é raramente usada hoje, mas ainda é usada em alguns lugares onde as soluções são difíceis de obter (Millis, 2005).

A clorexidina é um biocida, é provavelmente o antisséptico mais amplamente utilizado. O tiomersal, embora menos eficaz, em geral, é mais eficaz contra fungos. Uma combinação de clorexidina e timerosal foi corrente antes de ser reportado reações tóxicas e hipersensibilidade devido à absorção destes agentes pelas lentes (Gasson e Morris, 2010; Henry e Do, 2014; Morgan, 2018). O peróxido de hidrogénio tem um largo espectro de eficácia contra bactérias, vírus e leveduras produtoras de radicais e pode ser quimicamente quebrada em oxigénio e água, tornando ecológico (Morgan, 2018). Deve ser estabilizado, pois ele tende a decompor-se em repouso. Embora extremamente eficaz em termos de ação antimicrobiana, é tóxica para os olhos e requer neutralização antes de poder ser usado confortavelmente. Ele pode ser usado também para remover os detritos da superfície da lente (Henry e Do, 2014; Millis, 2005; Morgan, 2018).

As soluções multiuso (MPS) são as mais amplamente utilizadas hoje, não requerem outros componentes no processo de cuidados com a lente, combinam a limpeza, lavagem e desinfecção em um único produto (Henry e Do, 2014; Millis, 2005; Morgan, 2018; Wu et al., 2015). A maioria contém polihexanida, é ativa contra uma vasta gama de bactérias, tem um peso molecular mais alto que clorexidina, por conseguinte, não pode penetrar na matriz das lentes e diminui a probabilidade de potenciais reações tóxicas ou de hipersensibilidade. Pode-se também encontrar poliquatérnio-1 como um conservante, que é parte da mesma família farmacêutica como polihexadina (Gasson e Morris, 2010; Millis, 2005; Morgan, 2018). Hoje, os produtos MPS tendem a usar 2 desinfetantes em vez de um, isso é chamado de "desinfecção dupla" (Morgan, 2018).

Um surfactante é geralmente incluído no MPS, de modo a oferecer uma ação de limpeza, além de suas propriedades desinfetantes. Estas soluções contêm também ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou um seu sal como um agente quelante (Gasson e Morris, 2010; Millis, 2005; Morgan, 2018). Ajudam a eliminar íons como o cálcio (as proteínas podem se ligar ao cálcio na superfície do cristalino e, portanto, aumentar o depósito) e um efeito antimicrobiano (os íons de cálcio são necessários para o metabolismo da parede celular de microrganismos) (Millis, 2005; Morgan, 2018).

Seca e desconforto são as principais razões para parar o uso de lentes, lubrificantes ou gotas de conforto são usados (Morgan, 2018). Vários produtos contêm espessantes, como metilcelulose, que aumentam a adesão da solução as lentes de contato, o tempo de contato da solução com a superfície ocular e melhoram o conforto (Gasson e Morris, 2010; Morgan, 2018).

2. AS LENTES INTRAOCULARES

A catarata é a opacificação do cristalino e é a principal causa de cegueira no mundo. É devido a mudanças na proteína da lente, fenômeno natural durante o envelhecimento, mas pode ser acentuado por vários fatores, como a exposição aos raios UV ou ao fumo. Ele é tratado substituindo a lente biológica por um substituto baseado em polímero (Princz et al., 2016). Hoje, a cirurgia de catarata é feita em apenas alguns minutos. O procedimento mais comum é a facoemulsificação (FACO), o objetivo é criar uma pequena incisão na córnea através do qual uma sonda é utilizada para quebrar o cristalino opaco para ser removido por sucção (Nguyen e Werner, 2017; Princz et al., 2016). Uma lente intraocular artificial (LIO) é então colocada no saco capsular intacto (Nguyen e Werner, 2017). Eles geralmente correspondem a pequenas óticas com estruturas laterais, chamadas háptico, para mantê-lo no saco capsular dentro do olho (Bellucci, 2013). É a introdução de LIO, especificamente, dos LIO flexíveis, que permitiram a FACO para ser admitida numa escala muito maior e que permitem ao LIO evoluir constantemente em termo do design, material e função (Buratto et al., 2014; Jorgensen e Weber, 2017). O explante de um LIO é relativamente rara, e é geralmente devido à opacificação da cápsula posterior, que é a complicação pós-operatória mais comum desta intervenção, mas cuja incidência tem diminuído ao longo das últimas décadas (Nguyen e Werner, 2017). É Sir Harold Ridley, que implantado em 1949, o primeiro LIO em PMMA (Bellucci, 2013; Buratto et al., 2014; Findl, 2009; Nguyen e Werner, 2017). O PMMA é rígido, não dobrável e hidrofóbico.

Geralmente sob a forma de peças únicas com háptico delicado, que exigia uma grande incisão, que é por isso que eles não eram fáceis de implementar e são pouco usados hoje (Bellucci, 2013; Buratto et al., 2014; Nguyen e Werner, 2017). No entanto, foi um grande avanço no campo dos biomateriais (Princz et al., 2016). Thomas Mazzocco inventou a primeira lente de silicone dobrável pode ser implantado através de uma incisão de 3 mm, eles foram acompanhados no início, em parte por causa da concepção da lente e o material, duma reação intensa nos olhos. Complicações consideravelmente reduzidas graças ao desenvolvimento de lentes acrílicas de três peças com hápticos em polipropileno (Buratto et al., 2014).

Um LIO ideal deve permitir ao paciente ter uma boa visão por um longo período de tempo e ao cirurgião implantá-lo facilmente, sem causar complicações (Bellucci, 2013). O material e seu design devem permitir um baixo grau de inflamação pós-operatório e o processo de produção deve ser relativamente simples para que a LIO seja acessível (Findl, 2009). Atualmente, todas as LIO incluem cromóforo em sua composição, para bloquear a luz UV. A luz azul é prejudicial e pode causar danos à retina devido ao aumento do estresse oxidativo (Findl, 2009).

Os LIO podem ser divididos em dois grupos: polímero de acrílico/metacrilato compreendendo acrílico hidrofóbico, acrílico hidrófilo ou hidrogel (rígida ou flexível) e os elastômeros de silicone/silicone hidrofóbico (flexível) (Buratto et al., 2014; Findl, 2009; Nguyen e Werner, 2017). As lentes não-dobrável em PMMA do grupo dos polímeros acrílicos, são quase não-existent na Europa e nos EUA devido ao grande tamanho da incisão necessária para implantar (Findl, 2009).

2.1. LENTES DE ACRÍLICO

Hidrogel e acrílico são unidos com silicone para fazer lentes flexível. Os LIO de acrílico flexíveis são divididas em diferentes categorias enquanto são compostas com os mesmos produtos químicos. Os modelos iniciais foram acompanhados por duas grandes desvantagens: maior probabilidade de opacificação da cápsula posterior (OPC) e posterior deslocamento do vítreo após o tratamento com laser YAG. Mas como não há fusão entre as cápsulas anterior e posterior, as lentes são facilmente removidas (Buratto et al., 2014).

Lentes acrílicas flexíveis existem na forma hidrofílica ou hidrofóbica. Eles podem ser dobrados à temperatura ambiente e podem recuperar sua forma e tamanho originais quando inseridos no olho. Em comparação com as LIO de silicone, a implantação é mais lenta e facilmente controlável. No entanto, o manuseio inadequado durante o carregamento e a implantação pode deixar marcas permanentes na superfície da ótica (Buratto et al., 2014). Em geral, as lentes hidrofóbicas de acrílico absorvem muito pouca água, inferior a 1%, enquanto as hidrofílicas absorvem entre 18 e 38% de água (Werner *cit. in* Nguyen e Werner, 2017).

2.1.1. ACRÍLICO HIDROFÓBICO

Eles são compostos de copolímeros de acrílico de metacrilato derivados do PMMA rígido (Cunanan *cit. in* Bellucci, 2013). O objetivo é torná-los flexíveis e sustentáveis. A vantagem é que eles podem sofrer diferentes forças e retornar à sua forma original em poucos segundos (Oshika *cit. in* Bellucci, 2013). Estão disponíveis em versões de 1 ou 3 peças e são fáceis de implantar, exigindo uma incisão de pelo menos 2,2 mm (Bellucci, 2013). Este é o grupo de materiais atualmente mais usado (Findl, 2009).

Elas têm duas desvantagens, a primeira é a formação de pequenas inclusões de água, no material hidrofóbico que não influencia a função visual, bem como a *dysphotopsia* (presença de halos luminosos ou sombras no campo visual), após cirurgia de catarata (Findl, 2009).



Figura 8: IOL acrílica hidrofóbica dobrável em uma peça

Adaptado de (Bellucci, 2013)

2.1.2. ACRÍLICO HIDRÓFILO OU HIDROGÉLICO

Eles são compostos de uma mistura de HEMA e monómero de acrílico hidrofílico (Chehade *cit. in* Bellucci, 2013). Eles são flexíveis, levemente compressíveis e possuem excelente biocompatibilidade devido à sua superfície hidrofílica. São mais fáceis de manusear e mais difíceis de danificar durante a implantação, o que pode ser feito através de uma incisão inferior a 2 mm (Kohnen *cit. in* Bellucci, 2013). Um dos principais problemas com este tipo de lente é a opacificação do material ótico devido a sua calcificação (Findl, 2009).

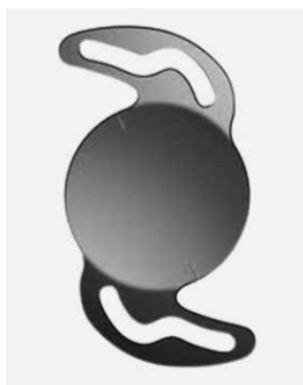


Figura 9: IOL acrílica hidrofílica dobrável

Adoptado de (Bellucci, 2013)

2.1.3. HÁPTICOS

Eles podem ser produzidos em uma variedade de materiais e formas. A poliamida é agora obsoleta devido à sua fragmentação por hidrólise. O polipropileno é um polímero de alta resistência à tração, alta resistência, possui boa memória de forma e é resistente à biodegradação, embora seja mais facilmente contaminado por agentes microbianos. O PMMA desempenha um papel muito importante, com polipropileno, na construção de hápticos, com suas propriedades físico-químicas. A poliimida pode ser esterilizada pelo calor e possui alta resistência ao calor (Buratto et al., 2014; Nguyen e Werner, 2017).

2.2. LENTES EM ELASTÓMEROS DE SILICONAS

As lentes de silicone foram as primeiras LIO flexíveis disponíveis no mercado (Findl, 2009; Nguyen e Werner, 2017). Eles foram inicialmente introduzidos em 1984. O silicone é um polímero de poliorganossiloxano usado na forma de elastômeros, que é um polímero suscetível a deformação reversível significativa. Polidimetilsiloxano (PDMS) foi difícil

de dobrar devido à sua espessura. Uma segunda geração emergiu, usando um copolímero de difenil e dimetilsiloxano (Buratto et al., 2014).

Atualmente as lentes de silicone são extremamente fáceis de dobrar, sua implantação intraocular é muito rápida, difícil de controlar. Eles podem ser divididos em três categorias: 1 peça, 3 peças com háptico em polipropileno ou PMMA (Bellucci, 2013; Buratto et al., 2014). As lentes de silicone são mantidas no lugar apenas por hápticos, é importante não implantar lentes de silicone com hápticos danificados, um problema que surge apenas uma vez a lente dentro do olho. Injetores para lentes de silicone de 3 peças foram desenvolvidos para tornar seu manuseio mais eficiente e seguro (Bellucci, 2013).

LIO de silicone com hápticos de polipropileno são extremamente flexíveis e perdem facilmente sua forma, permanecendo permanentemente deformado durante a implantação, sendo pouco utilizados atualmente. Os hápticos de PMMA são muito mais fortes do que aqueles feitos de polipropileno (Buratto et al., 2014).

3. AS LAGRIMAS ARTIFICIAIS

O olho seco é definido como uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada por uma perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada por sintomas oculares, incluindo instabilidade, hiperosmolaridade do filme lacrimal, inflamação, dano da superfície ocular e anormalidades neurossensoriais (Craig et al., 2017). É um distúrbio comum da superfície ocular, afetando milhões de pessoas em todo o mundo, com graus variados de gravidade. Pode variar de simples desconforto a dor ou visão flutuante (Clayton, 2018). O olho seco está associado a vários nomes: ceratoconjuntivite seca (KCS), síndrome do olho seco (DES), doença do olho seco (DED) ou síndrome de disfunção lacrimal (DTS). KCS é o nome tradicional que envolve ressecamento e inflamação da superfície ocular. O DES ou DED é o termo mais amplamente reconhecido (Lemp, 2013).

As etiologias do DED são frequentemente classificadas como ambientais, *aqueous tear-deficient* ou evaporativas (Marshall e Roach, 2016). Um problema na secreção de lipídios, mucinas ou água ou um aumento na evaporação do filme lacrimal pode causar um DED, que muitas vezes tem uma origem multifatorial (Bron et al., 2014; Clayton, 2018).

Geralmente está relacionada a outras patologias, podendo ser desencadeada pelo ambiente, ser um efeito colateral de uma droga e sua prevalência aumenta com a idade. A secura ocular é classificada de acordo com fatores de risco e características fisiopatológicas para melhorar o diagnóstico e o tratamento. O diagnóstico de olho seco é complexo, devido à falta de resultados consistentes dos testes clínicos atuais, bem como à variabilidade individual e à natureza subjetiva dos sintomas (Clayton, 2018). DED pode ser episódico ou crônico. Os pacientes geralmente se queixam de irritação nos olhos e visão turva ocasional, mas se os pacientes com DED crônica não forem tratados, os sintomas podem persistir e causar danos aos olhos sem prejudicar a visão. Erosão da córnea ou conjuntiva são complicações raras. O tratamento do DED reduz os sintomas e evita os danos oculares, as lágrimas artificiais são o tratamento mais utilizado, independentemente da gravidade da doença (Marshall e Roach, 2016).

3.1.COMPOSIÇÃO DO FILME LACRIMAL

O filme lacrimal é uma estrutura trilaminar composta por uma camada lipídica de cerca de 0,1 μm , uma camada aquosa de 71 μm de espessura e finalmente a camada de mucina de 0,02-0,05 μm de espessura (Hopkins, 2007).

A camada lipídica é secretada pelas glândulas de meibomius (Clayton, 2018; Hopkins, 2007). Permite retardar a evaporação da camada aquosa inferior, para reduzir a tensão superficial do filme lacrimal evitando que as lágrimas se espalham nas bochechas (Clayton, 2018; Hopkins, 2007; Willcox et al., 2017). Os lipídios têm um papel crítico na estabilização do filme lacrimal (Holly *cit. in* Sweeney et al., 2013).

A camada aquosa é secretada pelas glândulas lacrimais (Clayton, 2018; Hopkins, 2007). Permite o acesso do oxigênio atmosférico ao epitélio da córnea avascular, fornece proteção antibacteriana, uma superfície regular para a visão ideal e remover detritos da córnea e do saco conjuntival (Hopkins, 2007; Willcox et al., 2017).

A camada de mucina é secretada por células caliciformes conjuntivais (Clayton, 2018; Hopkins, 2007) e cobre a superfície ocular (Willcox et al., 2017). Ele permite que o filme lacrimal atue como um lubrificante para o movimento da pálpebra na superfície ocular (Hopkins, 2007). Protege a córnea durante o piscar (Clayton, 2018) e reduz a hidrofobia das células epiteliais (Willcox et al., 2017).

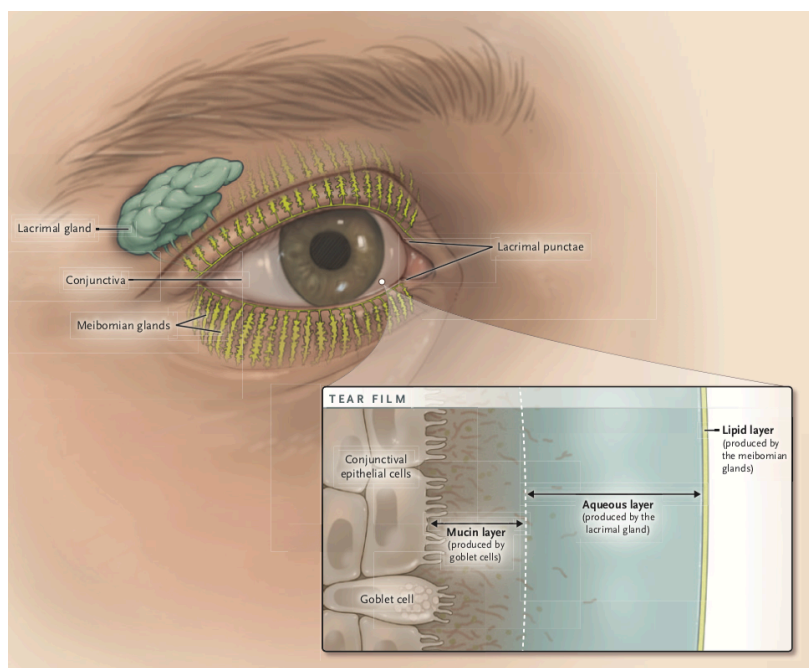


Figura 10: Estruturas envolvidas na produção do filme lacrimal

Adoptado de (Clayton, 2018)

3.2. FORMULAÇÃO DOS SUPLEMENTOS LACRIMAIS E SUBSTITUTOS LACRIMAIS

O termo lágrimas artificiais refere-se principalmente aos produtos vendidos sem prescrição médica, cuja finalidade é substituir e/ou suplementar o filme lacrimal natural, mas não permitir que a fisiopatologia subjacente do DED seja tratada (Jones et al., 2017; Marshall e Roach, 2016). Os substitutos lacrimais incluem uma variedade de produtos para atingir uma ou mais camadas do filme lacrimal e todos têm uma composição principal semelhante (Jones et al., 2017). As lágrimas artificiais devem ter vários benefícios a curto prazo, não devem irritar o olho, devem melhorar a lubrificação ocular, diminuir a evaporação do filme lacrimal, têm um bom tempo de retenção e não alteram a ótica do olho. O objetivo final é evitar danos à córnea e aliviar os sintomas com poucos efeitos colaterais. Lágrimas artificiais sendo aplicadas a um ambiente comprometido, sua composição é muito importante para ser bem tolerada. A base aquosa é o componente mais abundante, para melhorar seu tempo de lubrificação e retenção na superfície ocular, vários melhoradores de viscosidade são geralmente incorporados (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017). Cada lágrima artificial varia em termos de composição, viscosidade, duração de ação, presença ou ausência de conservante, osmolaridade e pH (Tong et al., 2012).

Geralmente têm um pH de 6,5 a 7,5, próximo do pH das lágrimas humanas (Marshall e Roach, 2016).

Formas de dosagem oftálmica convencionais tais como gotas oculares (formuladas como soluções ou suspensões), gel e pomadas são preferidas para administrar fármacos à superfície ocular. Sua relativa facilidade de uso, não são invasivo, seu baixo custo de produção e sua facilidade de fabricação oferecem vantagens inegáveis. No entanto, as soluções aquosas oculares experimentam um tempo de contato muito curto com a superfície ocular, devido à rápida drenagem nasolacrimal, resultando em baixa biodisponibilidade ocular (Al-Kinani et al., 2018).

As pomadas são formuladas com uma mistura específica de óleo mineral e petróleo. Alguns contêm lanolina, que pode irritar os olhos e retardar a cicatrização de feridas na córnea ou contêm parabenos como conservantes. Em geral, as pomadas não promovem o crescimento bacteriano e, portanto, não requerem conservantes mas não são bem tolerados por pacientes com olho seco grave (Pflugfelder et al., 2007). As pomadas podem ser usadas para ação prolongada, especialmente durante a cirurgia ocular ou durante as aplicações noturnas. A mudança no índice de refração entre o filme lacrimal e a pomada causa visão turva, que é uma das principais desvantagens (Marshall e Roach, 2016; Velpandian, 2016). Géis contendo polímeros reticulados de ácido acrílico de alto peso molecular, têm tempos de retenção mais longos do que soluções de lágrimas artificiais, mas têm menos efeito visual de mancha do que pomadas de vaselina (Pflugfelder et al., 2007). Durante suas instilações, a visão é inicialmente turva, mas o fenômeno desaparece rapidamente (Marshall e Roach, 2016).

3.2.1. AGENTES DE MELHORIA DA VISCOSIDADE

Os agentes para melhorar a viscosidade incluem carbómero 940, carboximetilcelulose (CMC), ácido hialurônico (HA), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e polivinilpirrolidona (PVP), e misturas destes (Jones et al., 2017; Marshall e Roach, 2016; Tong et al., 2012). Permitem aumentar o tempo de permanência no olho com suas propriedades mucoadesivas (Pflugfelder e Nettune, 2013; Velpandian, 2016). HPMC e o PVA são amplamente utilizados em lágrimas artificiais, embora eles têm uma curta duração de ação (Velpandian, 2016). Os agentes de viscosidade permitem aumentar a espessura do filme lacrimal, melhorar a retenção das lágrimas para a superfície e proteção

da superfície ocular, diminuir a secagem e ajuda a manter a espessura da córnea fisiológico (Jones et al., 2017).

O CMC é um derivado de celulose, dificultando a penetração na córnea, com propriedades mucoadesivas que proporciona um tempo de retenção de 22 minutos na córnea saudável (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017). É comumente usado para aumentar a viscosidade dos lubrificantes oculares e pode se ligar às células epiteliais da córnea e promover a cicatrização das células epiteliais (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017; Pflugfelder e Nettune, 2013). Produtos à base de CMC são eficazes para o tratamento de olho seco leve a moderado (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017).

O HPMC é um dos ingredientes mais comuns para aumentar a viscosidade das lágrimas. É seguro e eficaz para pessoas com sintomas leves a moderados de DED (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017). Pode proteger a superfície do epitélio ou restaurar o efeito protetor das mucinas (Pflugfelder e Nettune, 2013).

O PVA tem propriedades viscosas, o que lhe permite permanecer na bacia lacrimogênea por 30 minutos, mesmo em uma concentração de 1,4%. Povidona é uma mistura de polímeros sintéticos; principalmente 1-vinylpyrrolidin-2-ona de diferentes comprimentos de cadeia e pesos moleculares que em concentrações de 3-5% aumenta a viscosidade das soluções (Hopkins, 2007).

O HA, é um glicosaminoglicano (GAG) amplamente presente no corpo humano (tecido conjuntivo, epitelial e neural, humor vítreo e aquoso) (Jones et al., 2017). Tem uma capacidade ligar-se às células da superfície ocular e potenciais propriedades curativas. É usado em lágrimas artificiais para aumentar a viscosidade e melhorar a lubrificação. É bem tolerado e melhora os sintomas do DED (Jones et al., 2017; Tong et al., 2012). A concentração de HA de 0,2% tem tempo de retenção significativamente mais longa que a HPMC a 0,3% ou 1,4% de PVA (Pflugfelder e Nettune, 2013).

O guar de hidroxipropilo (HP-guar) ajuda a conferir viscosidade elevada em relação ao pH. Seu pH é de 7,9, mas quando é instilado na superfície ocular, a redução do pH provoca uma redução de sua viscosidade. Este tipo de produto melhora os sintomas do olho seco, aumenta a espessura da camada mucosa, reduz a inflamação e protege a superfície do olho (Jones et al., 2017). Liga-se preferencialmente às superfícies mais hidrofóbicas,

dessecadas e danificadas, proporcionando proteção temporária a estas células (Pflugfelder e Nettune, 2013).

O Carbomer 980 é um espessante para obter um gel com uma boa capacidade de ligação à água, o que torna possível a formação de um filme lacrimal estável. Também possui propriedades tixotrópicas. Ele pode fornecer mais alívio e, portanto, menos doses, resultando em exposição da córnea aos preservativos inferior. Também fornece proteção durante o sono, quando poucas lágrimas naturais são produzidas (Hopkins, 2007).

3.2.2. OSMOPROTETORES

É um grupo de solutos capazes de manter o metabolismo celular normal, mesmo sob estresse osmótico extremo, podem diminuir a apoptose celular e as citocinas inflamatórias e aumentar o número de células calciformes. A trealose é um dissacarídeo natural com a dupla propriedade de bioproteção e osmoproteção. Previne a dessecação, a apoptose das células do olho, protege contra danos oxidativos induzidos por ultravioletas, acelerando a cicatrização da córnea. Ele restaura o equilíbrio osmótico também (Jones et al., 2017).

3.2.3. ANTIOXIDANTES

A quercetina, o galato de epigallocatequina, o n-propil galato e o ácido gálico mostraram boa biodisponibilidade, foram eficazes na eliminação dos radicais livres e podem ser eficazes na proteção do epitélio da córnea contra danos oxidativos (Jones et al., 2017).

3.2.4. CONSERVANTES

O cloreto de benzalcônio (BAC) é o conservante mais utilizado em colírios. Ele provoca a irritação dos olhos, é responsável duma toxicidade significativa para a superfície do olho e da córnea e agrava o olho seco em particular se estiverem presentes em lágrimas artificiais utilizadas mais do que 4 vezes por dia. Outros conservantes podem provocar menos irritação, tais como perborato de sódio, clorito de sódio e poliquatérnio-1 (Jones et al., 2017; Marshall e Roach, 2016; Pflugfelder e Nettune, 2013). A toxicidade do BAC está relacionada com a sua concentração, a frequência de administração, o nível ou da quantidade de lacrimação e gravidade da doença da superfície ocular (Pflugfelder e Nettune, 2013).

Para evitar problemas de exposição a longo prazo aos conservantes, o ideal são frascos unidose ou gotas sem conservantes. Para considerações de custo e disponibilidade do produto, talvez não seja possível usar somente esses produtos (Jones et al., 2017; Pflugfelder e Nettune, 2013).

3.2.5. AGENTES INACTIVOS

Os tampões permitem estabilizar o pH das soluções oftálmicas, este último pode influenciar o conforto, segurança e atividade dos produtos. Os produtos DED contêm uma grande variedade de tampões, incluindo tampões de citrato, fosfato e borato. As concentrações são críticas porque podem induzir em altas doses efeitos nocivos sobre o olho. O borato de sódio é um ácido fraco usado como tampão em algumas gotas oculares, e pode exibir citotoxicidade epitelial da córnea (Jones et al., 2017). Se houver muita diferença entre o pH do colírio instilado e o da lágrima do paciente, ele pode ser responsável pela sensação de dor, o que pode comprometer a observância do tratamento. Recomenda-se então que os pacientes experimentem diferentes lubrificantes oculares para encontrar a solução mais confortável, correspondente ao pH do seu filme lacrimal (Pflugfelder e Nettune, 2013).

Devido à estrutura particular dos tecidos oculares, o número de excipientes aceitáveis é limitado, consistindo principalmente em agentes isotônicos iônicos e não iônicos. Existem poucos estudos sobre o efeito de excipientes na superfície ocular (Jones et al., 2017).

O filme lacrimal da córnea é um meio complexo rico em eletrólitos, principalmente sódio, potássio, cloro, magnésio e cálcio, eles desempenham um papel crucial na homeostase da superfície ocular (Tong et al., 2012). Atualmente, o potássio e o bicarbonato são os mais importantes. O potássio desempenha um papel particularmente importante, é necessário para manter a espessura normal da córnea (Jones et al., 2017; Pflugfelder e Nettune, 2013; Tong et al., 2012). No DED, a concentração de eletrólito no filme lacrimal aumenta devido à evaporação e/ou produção aquosa reduzida. As soluções contendo bicarbonato promovem a recuperação da função de barreira epitelial no epitélio da córnea danificado e ajudam a manter a estrutura epitelial normal (Pflugfelder e Nettune, 2013).

3.2.6. SUPLEMENTAÇÃO LIPÍDICA

A camada lipídica do filme lacrimal desempenha um papel importante na prevenção da evaporação das lágrimas. Uma variedade de óleos foi incorporada nas formulações de lubrificante ocular para ajudar a restaurar a camada lipídica do filme lacrimal. Gotas contendo lipídios são formuladas como emulsões, mas não são facilmente formadas e uma grande pressão é necessária para superar os efeitos da tensão superficial. O tamanho grande das gotículas influencia a difusão da luz e pode ser responsável pela visão turva. Para estas formulações, a fim de minimizar o tempo de desfoque, é necessário agitar o frasco para melhorar a uniformidade da emulsão antes de sua aplicação, eles também tornam possível entregar eficientemente drogas lipofílicas, em um meio à base de água. Os tipos de lípidos utilizados incluem fosfolipídios, gordos saturados e insaturados e triglicéridos. Incluem também óleo mineral em várias concentrações, óleo de mamona, azeite, carbómeros de glicerina, óleo de coco, óleo de soja e lecitina, em combinação com vários agentes emulsionantes e surfactantes. Existem muitos tipos de fosfolipídios e, destes, dois são comumente encontrados em lágrimas: fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina (Jones et al., 2017).

4. OS INLAYS

4.1. HISTÓRIA

A história dos *inlays* oftálmicos começa na década 1940, quando Barraquer introduz a ideia de corrigir a refração da córnea através de um implante para aumentar a curvatura da córnea (Barraquer *cit. in* Binder 2015). Barraquer provou que nenhum material existente poderia ser usado para o fabrico de implantes, pois observou problemas de bioincompatibilidade (inflamação da córnea, privação nutricional, falta de precisão na correção refrativa). Isso o levou a experimentar um tecido córneo vivo, que reduziu os erros de refração, mas, devido a baixa previsibilidade da refração combinada com procedimentos cirúrgicos complexos, foi abandonado (Binder et al., 2015).

Biomateriais em oftalmologia

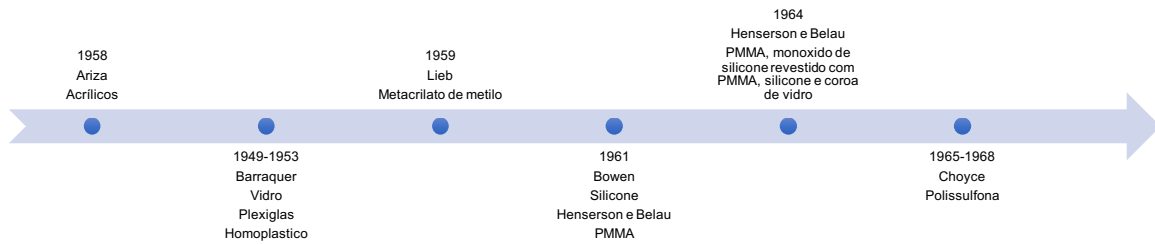


Figura 11: História dos materiais não hidrogel testados para os inlays intracorneanos

A polissulfona possui um alto índice de refração que teoricamente corrige os erros de refração sem alterar a curvatura da córnea. Tem uma grande desvantagem, não permite um fluxo nutricional correto, responsável pela desidratação inicial (Binder et al., 2015).

A descoberta do hidrogel aprofundou o conceito do *inlay* intracorneano (Wu, 2017). Uma permeabilidade suficiente dos *inlays* é necessária para evitar possível necrose estromal e epitelial. Foi Dohlman, no final dos anos 1960, que descreveu pela primeira vez o uso de polímero de hidrogel hidrófilo para permitir um fluxo nutricional. As complicações iniciais nos humanos incluíram a opacificação da córnea, descentralização, afinamento e fusão estromal, responsável pela explante de vários dispositivos. Os primeiros *inlays* testados têm dimensões entre 4 e 6 mm de diâmetro e até 80 μm no centro da lente convexa. A migração do *inlay*, o crescimento epitelial na interface, a formação de cristais são algumas das complicações mais comuns. As formas foram limitadas pelos materiais e equipamentos disponíveis utilizados para modificar as superfícies. Por outro lado, a topografia moderna e a tomografia ótica coerente ainda não estavam disponíveis fazendo a compreensão do efeito refrativo da remodelação epitelial (Binder et al., 2015).

Os *inlays* continuaram a ser melhoradas com o surgimento de novos materiais biocompatíveis, mais tolerados, a formação de poros nos *inlays* por laser, *design* refrativos específicos. Também, os lasers de femtosegundos desenvolvidos no final da década 1990 possibilitaram a obtenção de bolsas estromais mais precisas, portanto, melhor centralização do *inlay* intracorneanos e uma melhor estimativa da profundidade de implantação (Wu, 2017). Eles resolveram o problema de criação de abas e bolsa da córnea necessários para a implantação dos *inlays* (Martinez-Soroa cit. in Binder et al., 2015).

4.2.A PRESBIOPIA

A presbiopia é uma diminuição progressiva da amplitude da acomodação, relacionados com a idade. Ela é responsável por uma redução na acuidade visual para perto. Esta perda de amplitude de acomodação deve-se ao envelhecimento da zonula, da capsula, da lente e dos corpos ciliares. A lente torna-se mais espessa e rígida, a capsula aumenta em espessura e diminui em elasticidade, a zonula é mais frágil e mais rígida. O corpo ciliar permanece em posição contraída por causa da perda de elasticidade da lente. Existem métodos não invasivos para corrigir a presbiopia, incluindo as lentes correctivas e lentes de contato. Eles não restauram o processo de acomodação. Os métodos cirúrgicos podem reduzir a acuidade visual e a qualidade da visão (Wu, 2017). A vantagem dos implantes corneanos é que é possível removê-los, eles são aditivos e não removem os tecidos, permitem preservar futuras opções para a correção da presbiopia (Lindstrom et al., 2013). A implantação dos *inlays* são tecnicamente fáceis e com menos riscos do que um procedimento intraocular. O laser femtosegundo permite conseguir locais intra-estromais de melhor qualidade em comparação com bolsas de mão livre ou com uma aba de microcerátomos. Isso resultou em resultados clínicos previsíveis e mais seguros em comparação com gerações anteriores dos *inlays* intracorneais (Binder, 2017). Também, foi demonstrada a possibilidade de implantação do *inlay* simultaneamente com a correção da visão ao laser (Wu, 2017).

Existem vários *inlays* corneanos para corrigir a presbiopia, com três abordagens diferentes. O primeiro consiste a aumentar a curvatura anterior da córnea para aumentar a visão de perto sem sacrificar a visão à distancia. O segundo muda o índice de refração através da ótica bifocal. O ultimo é baseado no principio de um mini-diafragma para aumentar a profundidade de campo. O objetivo é melhorar a visão próxima e intermediária sem diminuir a acuidade visual ao longe, sem correção (Lindstrom et al., 2013).

A centralização do *inlay* é muito importante para obter os melhores resultados de refração. Se os *inlays* de pequena abertura são mais tolerantes em comparação com outros *inlays*, a decentralização de 0,5mm pode reduzir a qualidade visual. O filme lacrimal também mantém um lugar primordial, permitindo o funcionamento correto do *inlay* (Lindstrom et al., 2013). A profundidade da implantação varia dependendo do tipo do *inlay*. Aqueles

que modificam a curvatura da córnea são implantados mais na superfície, enquanto os outros dois, mais profundamente (Waring *cit. in* Wu, 2017).

A bolsa ajuda a preservar mais nervos da córnea, e portanto, uma recuperação mais rápida. O LASIK tem a vantagem de poder corrigir os erros de refração simultaneamente e permite a possibilidade de reposicionar ou explantar o *inlay*, se necessário (Wu, 2017). Se as complicações são raras e o nível de satisfação é alto, é reconfortante saber que estes dispositivos podem ser facilmente removidos (Lindstrom et al., 2013). A taxa de explantação é atualmente de cerca de 10%. No geral, nenhum efeito colateral grave ocorreu após o teste, e as complicações, em termos de gravidade, não excederam as do LASIK sozinho (Wu, 2017).

Ainda há uma necessidade de seguimento mais longo para avaliar a estabilidade dos resultados refrativos e os efeitos ao longo prazo dos *inlays* na saúde geral do olho, bem como a prevalência e a severidade dos efeitos colaterais visuais (Wu, 2017).

4.3.OS INLAYS

4.3.1. INLAYS QUE AUMENTAM A CURVATURA ANTERIOR DA CÓRNEA

Anteriormente conhecido como PermaVision, PresbyLens e Vue+, o *inlay* inicial era feito com hidrogel e tinha um diâmetro de 5mm. Primeiramente implantado sob uma aba de microcerátomos, em coelhos, foi tolerado até 6-7 meses. Apenas um caso de descentralização e crescimento na interface epitelial foi relatado. Estudos em humanos mostraram efeitos adversos como descentralização do cristalino, astigmatismo induzido, deposição no local do *inlay* ou opacificação dum olho que requer explantação foi necessário extrair o *inlay* em 58,8% dos casos após uma perda da melhor acuidade visual e em 88% dos casos devido a um depósito no local do *inlay*. Devido a esses problemas de bioincompatibilidade, essas lentes foram abandonadas em favor de lentes de menor diâmetro e em novos materiais (Binder, 2017).

O Raindrop atual, de todos os *inlays* atuais usados para corrigir a presbiopia, possui o menor diâmetro. Mede 2,0 mm e permite mudar a curvatura central sem modificar o resto da topografia da córnea. É composto de diferentes copolímeros de hidrogéis. Sua espessura periférica é 10 µm enquanto a espessura central varia entre 24 e 40 µm. Não

possui um poder de refração (Binder, 2017; Moarefi et al., 2017; Wu, 2017). É implantado sob uma aba LASIK ou em bolsa no olho não dominante e remodela a curvatura anterior da córnea para melhorar a visão próxima e intermediária por um efeito multifocal (Lindstrom et al., 2013; Wu, 2017). O Raindrop também tem um conteúdo em água e um índice de refração semelhante à córnea (Lindstrom et al., 2013; Moarefi et al., 2017). Os eventos adversos pós-operatórios mais comuns incluem o escurecimento da córnea, o edema da córnea, anormalidades epiteliais, fusão da córnea, infecção e crescimento epitelial. Em relação as complicações relacionadas a este *inlay*, existem 5 tipos principais. A descentralização, que pode ocorrer durante a operação ou no início do período pós-operatório, degrada a qualidade da visão e a acuidade visual, e pode ser corrigida pelo reposicionamento. Os olhos secos devido aos danos que podem ser causados aos nervos da córnea durante a implantação. Ceratólise, vascularização e opacificação, mais raras com os *inlays* atuais, com perfil mais fino, menor diâmetro, maior permeabilidade e melhor biocompatibilidade. O crescimento epitelial que irá opacificar a interface e será responsável pela visão turva, fotofobia e estrelas. É devido ao implante de células epiteliais na interface da aba da córnea. A última complicação são problemas relacionados a visão: halos, problemas de visão noturna ou turva (Wu, 2017).

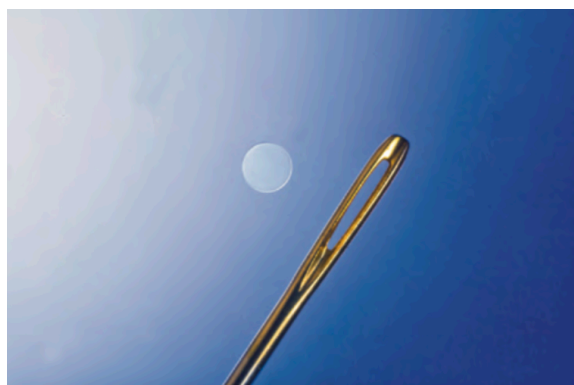


Figura 12: The Raindrop Near Vision Inlay

Adaptado de (Davidson et al., 2016)

4.3.2. INLAYS QUE MUDAM O ÍNDICE DE REFRAÇÃO

São microlentes destinadas a serem implantada no olho não dominante. Eles oferecem visão distante com uma área plana central cercada por um ou mais, anéis de potência variável para visão de perto (Lindstrom et al., 2013).

O Flexivue Microlens é um implante de hidrogel transparente, ele é feito de um copolímero hidrofílico de HEMA e metacrilato de metila (Moarefi et al., 2017). Mede 3,0 mm de diâmetro e tem uma abertura de 15 μm no centro para facilitar o fluxo de fluidos e nutrientes. Está rodeado por uma zona plana central e uma zona periférica refrativa. Sua espessura varia entre 15,0 e 20,0 μm e destina-se a ser implantado em uma bolsa de 280 e 300 μm de profundidade feita com um laser femtosegundo (Binder, 2017; Lindstrom et al., 2013). Ele funciona alterando o índice de refração da córnea para melhorar a visão de perto (Moarefi et al., 2017). O pequeno orifício central é responsável da visão distante, enquanto o anel periférico é responsável duma boa visão próxima e distante. O Flexivue *inlay* possui excelente biocompatibilidade e permeabilidade de nutrientes. Por ser um disco transparente, não obstrui a luz que entra no olho (Davidson et al., 2016).

O Icolens é semelhante ao Flexivue. Mede 3,0 mm de diâmetro e é bifocal com uma zona central para a visão distante e uma zona periférica para a visão de perto. Sua espessura é de 15 μm com um orifício central de 15,0 μm para facilitar o fluxo de nutrientes. É um acrílico hidrofílico, um hidroxietila e metacrilato de metila. É implantado com um dispositivo de inserção pré-carregado para colocar o *inlay* em um bolsa corneana intrastromal (Binder, 2017).

4.3.3. INLAYS COM PEQUENA ABERTURA

O Kamra é um *inlay* de fluoreto de polivinilideno opaco e microperfurado, com base no princípio da ótica *pinhole* para aumentar a profundidade do campo de visão, ele impede os raios da luz não focalizados. É implantado em uma bolsa ou uma aba da córnea feito por um laser femtosegundo. Os 8400 orifícios de porosidade facilitam o fluxo de nutrientes através da córnea (Binder, 2017; Lindstrom et al., 2013; Moarefi et al., 2017; Wu, 2017). Tem um diâmetro interno de 1,6 mm e um diâmetro externo de 3,8 mm, sua espessura é de 4,0 a 6,0 μm . Tem também um raio de curvatura esférico posterior que permite que ele se adapte a curvatura média da córnea humana na interface do leito do estroma (Binder, 2017). A vantagem do Kamra é que ele compensa continuamente a presbiopia progressiva com a idade e melhora a profundidade do foco com uma pequena abertura (Wu, 2017). *Inlays* de pequena abertura podem melhorar a visão de perto e intermediária sem comprometer a visão distante. Uma perda de sensibilidade ao contraste no olho implantado foi observada, mas permanece dentro dos normais e é balanceada pelo ganho de visão próxima e intermediária. Entre as complicações notadas, alguns casos de

crescimento epitelial que foram resolvidos e não afetaram a visão. Os problemas de halo e olho seco são equivalentes aqueles que seguem uma intervenção LASIK (Lindstrom et al., 2013; Naroo e Bilkhu, 2016).



Figura 13: The Kamra inlay

Adaptado de (Naroo e Bilkhu, 2016)

5. SUBSTITUÇÕES VÍTREAS

5.1. CARACTERÍSTICAS DO VÍTREO

O corpo vítreo, também chamado humor vítreo ou vítreo, preenche o espaço posterior do olho, entre a lente e a retina. Ocupa mais de dois terços do volume ocular. É um gel claro, altamente transparente, não homogêneo e consiste em várias partes com diferentes densidades e composição bioquímica (Baino, 2011; Donati et al., 2014; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011).

O vítreo é composto de água, que representa mais de 95% do seu peso, uma parte não é livre e está relacionada a proteínas e GAG. Consiste em proteínas (principalmente colágeno), GAG (ácido hialurônico, sulfato de condroitina e heparan), metabólitos (glicose e ácido láctico), ácido ascórbico, aminoácido, ácido gordo, de prostaglandinas, células (hialócitos, fibrócitos/fibroblastos e macrófagos) e enzimas (Alovisi et al., 2017; Baino, 2011; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011).

As propriedades viscoelásticas do vítreo são devidas às fibras de colágeno, enquanto o HA o dá propriedades de absorção de choque. Protege assim as estruturas e o tecido do olho, mantendo a forma do globo ocular e mantendo o cristalino e a retina em seus lugares

(Baino, 2011; Donati et al., 2014). A capacidade de absorção dos choques diminui gradualmente com a idade, devido à liquefação do vítreo. O vítreo também atua como uma barreira contra substâncias bioquímicas, células e bactérias, pode também facilitar certas infecções virais (Kleinberg et al., 2011). Ele transporta oxigênio, nutrientes e drogas para os olhos através de um processo de difusão e liberação. Não só tem uma função de enchimento, mas também um papel na fisiologia do olho e proteção (Filas *cit. in* Donati et al., 2014).

Para resumir, o vítreo tem quatro funções principais: uma função estrutural, suporta o crescimento, volume e elasticidade do olho; uma função ótica, mantendo a transparência e melhorando a acomodação; uma função de barreira, formando uma barreira para substâncias bioquímicas; e uma função nutricional no fornecimento de nutrientes e para o metabolismo (Alovisi et al., 2017).

5.2. VÍTREO NUMA SITUAÇÃO PATOLÓGICA

No nascimento, o corpo vítreo é completamente gelatinoso, com a idade, o corpo vítreo se liquefaz gradualmente. É essa liquefação do vítreo que desempenha um papel no descolamento vítreo posterior (PVD), correspondendo ao descolamento do córtex vítreo da retina (Baino, 2011; Kleinberg et al., 2011).

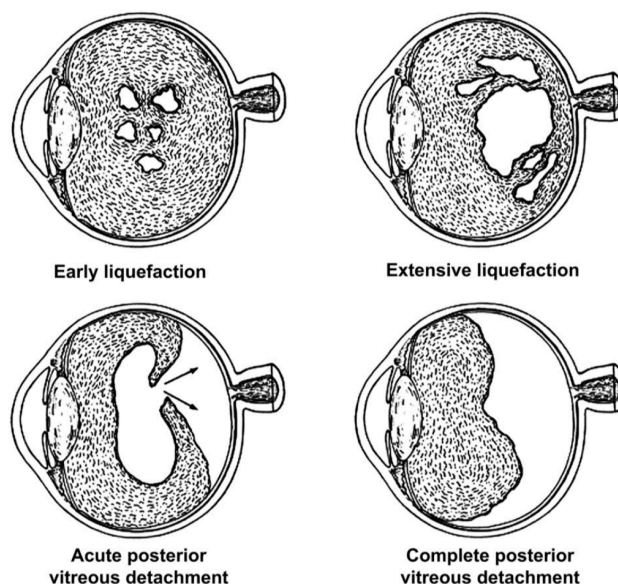


Figura 14: Liquefação vítrea e descolamento vítreo posterior

Adaptado de (Kleinberg et al., 2011)

5.3. SUBSTITUTO VÍTREO IDEAL

O substituto vítreo ideal deve possuir propriedades passivas e propriedades ativas semelhantes ao vítreo natural em estrutura e função. As propriedades passivas correspondem a função de preenchimento para manter a pressão intraocular (PIO) que permite o suporte das estruturas oculares, as características viscoelásticas e a biocompatibilidade. As propriedades ativas relacionam-se com a capacidade do substituto para permitir o transporte de substâncias, manter sua integridade e sua transparência ao longo do tempo (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). O substituto vítreo ideal também deve ser permanente, hidrofílico, não tóxico, não biodegradável, prontamente disponível, estável durante o armazenamento e esterilização, disponível a um preço aceitável e injetável com uma pequena seringa (Alovisi et al., 2017; Baino, 2011; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011). A ideia era obter um biomaterial adequado que pudesse ser deixado com segurança e indefinidamente sem degradar e/ou perder suas características físico-mecânicas. A primeira abordagem com polímeros naturais modificados falhou, dando lugar a uma segunda abordagem com polímeros sintéticos. Estes são quimicamente diferentes do vítreo natural, mas são potencialmente capazes de imitar suas propriedades físico-mecânicas. O substituto vítreo ideal deve ser (i) não tóxico e biocompatível com tecidos oculares, (ii) claro e transparente com um índice de refração e densidade semelhante ao vidro natural, (iii) deve permanecer transparente sem opacificar após a operação, (iv) um agente de buffer efetivo, (v) permitir a transferência de metabólitos, proteínas e solutos, (vi) se possível não absorvível e não biodegradável, (vii) hidrofílico e não solúvel em água, (viii) injetável em uma pequena agulha, (ix) mantenha suas propriedades após a injeção, (x) pode ser preservado e esterilizado sem perda de propriedades mencionadas antes (Baino, 2011).

O substituto vítreo ideal ainda não existe e continua a ser um objetivo a ser alcançado (Baino, 2011; Kleinberg et al., 2011).

5.4. SUBSTITUTO VÍTREO ATUAL

Os vários substitutos vítreos atuais tornam possível substituir o papel mecânico do vítreo, mas são tóxicos a longo prazo. Eles podem ser classificados em três grandes categorias. Atualmente, o óleo de silicone (OS) é o único usado para a substituição vítrea a longo prazo, apesar de algumas complicações clínicas (Kleinberg et al., 2011).

5.4.1. GÁS

5.4.1.1. AR

O ar foi o primeiro gás injetado no olho (Baino, 2011; Kleinberg et al., 2011). Este é o ar ambiente filtrado, é incolor, inerte e difunde-se facilmente na corrente sanguínea porque é facilmente absorvido pelas células vermelhas do sangue. Além disso, possui um baixo índice de refração, causando um reflexo completo da luz; responsável por uma má função ótica (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014). É naturalmente substituído pelo humor aquoso (Montoya *cit. in* Donati et al., 2014). Seu uso é, portanto, limitado à retinopexia pneumática (no final da cirurgia de vitrectomia) e como uma opção de emergência (Alovisi et al., 2017; Kleinberg et al., 2011).

5.4.1.2. HEXAFLUORETO DE ENXOFRE E PERFLUOROPROPANO

O hexafluoreto de enxofre (SF_6) é cinco vezes mais pesado que o ar, enquanto o perfluoropropano (C_3F_8) é seis vezes mais pesado que o ar. Estes são os dois gases mais utilizados (Alovisi et al., 2017; Kleinberg et al., 2011). O C_3F_8 é o agente de escolha (Brinton *cit. in* Baino, 2011). São incolores, inodoros, inertes, não tóxicos e duram mais que o ar, sendo substituídos espontaneamente pelo humor aquoso. Sua alta tensão superficial, bem como sua menor densidade que a água, permite manter o efeito de amortecimento (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014). A injeção de gás na cavidade vítrea se distingue em três fases distintas: expansão, equilíbrio e dissolução (Donati et al., 2014). Formação de catarata e alterações endoteliais da córnea estão os efeitos colaterais mais comuns. Eles são muito bons substitutos vítreos no curto prazo, mas não são adequados para o longo prazo (Alovisi et al., 2017; Baino, 2011; Kleinberg et al., 2011). Devido à sua dilatação aumentada e maior persistência devido à sua baixa solubilidade, os volumes injetados são menores (Baino, 2011). São usados na retinopexia pneumática, no endotamponamento pós-operatório e são amplamente aceitos em alguns descolamento de retina (RD) (Baino, 2011; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011).

5.4.2. LÍQUIDO

5.4.2.1. SOLUÇÃO FISIOLÓGICA

Eles foram os primeiros líquidos injetados no vítreo para tamponamento da retina. A baixa viscosidade e o curto tempo de permanência impediram um efeito tampão suficiente

(Baino, 2011). Possuem características físicas semelhantes ao humor aquoso, incluindo transparência, índice de refração e densidade, que permitem que sejam líquidos de enchimento simples, sem propriedades tampão devido à sua baixa tensão superficial (Kleinberg et al., 2011).

5.4.2.2. LÍQUIDOS PERFLUOROCARBONANOS

Os fluidos de perfluorocarbonetos (PFCL) são compostos fluorados sintéticos com carbono e todos os átomos de hidrogênio são substituídos por flúor (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014). Os mais utilizados são perfluorodecalina, perfluorohexiloctano, perfluoroperidrofenantreno e octanfluoropropano. Eles são claros, incolores, inodoros e duas vezes mais densos que a água, permitindo o transporte e a liberação de O₂ e CO₂. Os PFCL são hidrofóbicos e lipofóbicos, tornando-os imiscíveis e capazes de formar emulsões (Baino, 2011; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Eles têm um índice de refração próximo ao da água e suas baixas viscosidades permitem manipulação, injeção e eliminação de tecidos. Eles são usados no intraoperatório para aplinar temporariamente a retina durante o reparo do RD, mas devido às suas toxicidades e sua tendência a induzir reações inflamatórias são substituídos por OS ou outro substituto de longo prazo (Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011).

5.4.2.3. ALCANOS SEMI FLUORADOS

Os alcanos semi-fluorados (SFA) são incolores, imiscíveis com água, fisicamente, quimicamente e fisiologicamente inerte (Alovisi et al., 2017; Baino, 2011; Donati et al., 2014). Eles têm uma viscosidade e densidade mais baixas em comparação com PFCL e são solúveis neles, bem como em hidrocarbonetos e OS. Eles podem ser usados com sucesso intraoperatórias para desdobrar e fixar a retina (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Eles foram inicialmente utilizados como solvente para OS, facilitando sua remoção (Kleinberg et al., 2011). Os SFA não são usados atualmente devido à sua tendência à emulsificação e reações tóxicas e inflamatórias durante o uso prolongado (Kirchhof *cit. in* Donati et al., 2014). A combinação de SFA com OS evita a emulsificação, bem como a catarata, que é um dos principais problemas do uso de SFA sozinho (Alovisi et al., 2017; Kleinberg et al., 2011).

5.4.2.4. POLÍMEROS NATURAIS E SEMI-SINTÉTICOS

O HA, naturalmente presente no humor vítreo, é um dos polímeros naturais usados como substitutos vítreos. Estes últimos, se tiverem boa biocompatibilidade e puderem ser usados como dispositivos de liberação de drogas, também têm uma tendência significativa à degradação. Portanto, não é possível usá-los como um substituto vítreo a longo prazo, e são usados como uma substituição temporária. Quitosana (encontrada em crustáceos) parece promissora como um polímero natural que pode ser usado como substituto vítreo. Polímeros semi-sintéticos na forma de solução ou gel 'hylan' foram desenvolvidos. Eles parecem promissores como um substituto vítreo, mas podem ser problemáticos por causa de sua capacidade de migrar através da retina para o espaço sub-retiniano. Seu interesse continua a ser determinado (Kleinberg et al., 2011).

5.4.2.5. ÓLEO DE SILICONE

Estes são polímeros sintéticos, suas viscosidades podem variar amplamente (Baino, 2011; Donati et al., 2014). O OS é viscoso, transparente, estável, e tem propriedades hidrofóbicas, um índice de refração de 1,4 e uma densidade ligeiramente mais baixa do que a água (Alovisi et al., 2017; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011). Sua baixa densidade faz com que flutue no líquido vítreo residual, permitindo um efeito reduzido ou nenhum efeito tampão no caso de quebras de retina inferiores (Baino, 2011). Foi usado como uma ferramenta intraoperatória para estabilizar a retina. Atualmente, pode ser usado como um tamponamento de curto prazo no RD complexo e é o único que também pode ser utilizado como um substituto de longo prazo para o apoio e tamponamento da retina (Baino, 2011; Donati et al., 2014; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011). Pouco tóxico, fácil de remover e claro, assim proporciona um efeito tampão sobre a retina superior com uma taxa de sucesso superior a 70% em preservar a integridade anatômica (Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011). Ele pode ser armazenado indefinidamente a cavidade vítrea sem perder sua transparência e inércia química, e pode fornecer tamponamento retiniano enquanto previne a neovascularização da íris pós-operatória (Baino, 2011). As OS, no entanto, são capazes de emulsionar e aderir à retina, outras complicações de seu uso a longo prazo são a catarata pós-operatória, a toxicidade da córnea e glaucoma. A taxa de emulsificação pode ser reduzida aumentando a viscosidade do OS (Baino, 2011; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011).

Estas podem ser soluções homogêneas sólidas (óleos de silicone pesados) ou soluções separadas (preenchimento duplo) dependendo da proporção dos dois líquidos. A alta densidade do SFA e a alta viscosidade do OS tornam possível obter um substrato vítreo com um bom efeito de tamponamento e uma emulsificação mínima (Kleinberg et al., 2011).

O preenchimento duplo é usado para grandes quebras retinianas inferiores, embora não forneça um bom efeito simultâneo de tamponamento superior e inferior. A ideia era que o OS manteria a retina superior com sua leveza, enquanto os SFA mais pesados manteriam a retina inferior, reduzindo as complicações dos dois líquidos separados. A quantidade de OS deve ser mantida o mais baixo possível para evitar toxicidade e remoção da bolha da parede (Kleinberg et al., 2011).

O óleo de silicone pesado (HSO) ainda é considerado um procedimento experimental. É mais pesado do que a água, tem boa transparência, uma viscosidade mais elevada e uma solução homogênea é utilizado como um agente de tamponamento longo prazo no RD complexo (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Quimicamente inertes, eles têm uma tendência de emulsificação menor do que o OS (Donati et al., 2014). Se as novas gerações são mais viscosos do que os mais velhos, são mais estável e bem tolerados, eles também são mais complexos para remover devido ao seu peso mais pesado do que a água (Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Pode aderir à superfície da retina e causar inflamação e reatividade tecidual (Donati et al., 2014).

5.5. SUBSTITUTOS EXPERIMENTAIS

Eles correspondem a uma pesquisa por uma substância com a mesma estrutura molecular que o vítreo, assim como as mesmas propriedades químicas e fisiológicas. Isto permite obter uma função de preenchimento simples e também garantir a difusão de metabólitos e gases. Essa abordagem levou à biomimética funcional: o uso de moléculas sintéticas que imitam não apenas a função reológica do corpo vítreo, mas também interagem com a estrutura intraocular sem degeneração dependente do tempo ou perda de transparência ótica (Chirila *cit. in* Donati et al., 2014).

Estes são principalmente polímeros sintéticos, especialmente hidrogéis que podem ser divididos em hidrogéis e hidrogéis inteligentes. Eles parecem ser materiais promissores

porque possuem excelente transparência, biocompatibilidades e podem absorver choques viscoelásticos, imitando assim o comportamento do vítreo natural (Baino, 2011).

5.5.1. HIDROGEIS

Eles foram biomateriais para utilização humana sintetizada pela primeira vez. Os hidrogéis são polímeros tridimensionais que incha em soluções aquosas sem se dissolver e pode ser injetado na forma aquosa e depois forma-se um gel in-situ (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Eles são estáveis, têm boa transparência e biocompatibilidade, as suas propriedades viscoelásticas semelhantes às do corpo vítreo, imitando seu biofuncionalidade mas têm diferentes propriedades físicas e química (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Gao et al., 2015). Há um número de hidrogéis testados, incluindo metacrilato de álcool polivinílico (PVA-MA) contém um fotoiniciador para transformar o hidrogel in-situ com um comprimento de onda de UV específico. O tempo de radiação atualmente necessário não é realista para uma aplicação cirúrgica. Copoli(acrilamida), pode ser injetado através de uma agulha de calibre fino e é gelificada in-situ quando exposta ao ar. Se em geral os hidrogéis podem induzir inflamação intravítrea, a fragmentação e a fagocitose, o copoli(acrilamida) tem uma biocompatibilidade geral e falta de toxicidade para além de um índice de refração, e propriedades viscoelásticas que corresponde ao da o humor vítreo natural. Estudos a longo prazo in vivo são necessários (Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011). Eles exibem uma excelente biocompatibilidade, são biodegradáveis e imita as propriedades físicas e mecânicas do vítreo naturais (Gao et al., 2015).

5.5.2. HIDROGEIS INTELIGENTES

Os hidrogéis inteligentes são hidrogéis sensíveis a algumas estímulos e podem responder a sinais ambientais, tais como pH, temperatura, luz, pressão, eletricidade ou campos químicos (Alovisi et al., 2017; Donati et al., 2014; Gao et al., 2015; Kleinberg et al., 2011). Essas interações permitem melhor gelificação, difusão do fármaco e expansão do gel. No entanto, ainda não há informações suficientes sobre sua toxicidade ou ação inflamatória. Ainda na fase experimental, as complicações ainda não são bem conhecidas. Um exemplo de hidrogel inteligente é a substância teste WTG-127, que é um gel de termocura que podem gelificar a 36 ° C e mantendo a sua transparência durante a

gelificação. Ainda está em um estágio experimental inicial, mas parece promissor (Donati et al., 2014; Kleinberg et al., 2011).

Apesar de seus estágios ainda experimentais, os hidrogéis parecem ser os candidatos mais interessantes para substituição vítrea (Donati et al., 2014; Gao et al., 2015).

6. CIRURGIA MINI-INVASIVA NO GLAUCOMA (MIGS)

O glaucoma é uma das principais causas de perda de visão no mundo, a diminuição da PIO é o único fator de risco modificável conhecido por retardar a progressão do glaucoma (Ansari, 2017; Bovee e Pasquale, 2017; Conlon et al., 2017; SooHoo et al., 2014). Se existem tratamentos farmacológicos, atualmente o procedimento cirúrgico padrão é a trabeculectomia e implantes de drenagem de glaucoma (GDI). Eles estão associados a uma série de efeitos adversos, bem como a taxas de sucesso não ideais, leva a uma pesquisa por uma nova maneira de diminuir a PIO de forma mais segura (Ansari, 2017; Bovee e Pasquale, 2017; Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012; SooHoo et al., 2014). O objetivo é alcançar a PIO desejada, esta última é calculada através de vários fatores, como dano ao nervo ótico, risco de progressão ou idade (Conlon et al., 2017). MIGS, na maior parte, pode tratar o glaucoma leve a moderado, preservando a conjuntiva através de dissecação escleral mínima, ou mesmo zero (Bovee e Pasquale, 2017).

6.1. TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS

O glaucoma é tratado inicialmente com medicamentos tópicos (colírios), divididos em 5 classes principais: análogos de prostaglandinas, betabloqueadores, diuréticos, agonistas colinérgicos e alfa-agonistas. Geralmente, análogos de prostaglandinas e betabloqueadores são usados como monoterapia de primeira linha. Os primeiros diminuem a PIO reduzindo a resistência ao fluxo, enquanto o segundo diminui a formação aquosa. Os análogos de prostaglandinas proporcionam uma redução maior da PIO em comparação com os betabloqueadores, com menos efeitos colaterais sistêmicos, enquanto os últimos são melhor tolerados no olho. Se a monoterapia não for suficiente para controlar a PIO, os agentes de segunda linha, como os alfa-agonistas, podem ser usados, mas representam um grande problema de adesão devido do uso de vários colírios. Isso levou ao desenvolvimento de terapias combinadas fixas (Conlon et al., 2017).

6.2. AS TERAPIAS CIRURGICAS

Se a terapia medicamentosa e a laserterapia não forem suficientes, são indicadas cirurgias mais invasivas, como trabeculectomia ou GDI. Uma diminuição no número de cirurgias de glaucoma tem sido observada nas últimas décadas devido a uma melhora nas terapias com drogas (Conlon et al., 2017).

6.2.1. TRABECULECTOMIA

A trabeculectomia continua sendo a norma para a cirurgia de glaucoma, mas é acompanhada por um alto índice de complicações a longo prazo e a curto prazo (Bovee e Pasquale, 2017; Conlon et al., 2017). O Trabectome usa uma abordagem ab-interno para realizar uma trabeculectomia, ele usa um eletrodo bipolar para remover a malha trabecular e a parede interna do canal de Schlemm por ablação. A energia aplicada atinge o tecido tratado sem afetar os tecidos adjacentes, como confirmado pela análise histológica (Bovee e Pasquale, 2017).

6.2.2. OS IMPLANTES DE DRENAGEM DE GLAUCOMA (GDI)

Inicialmente utilizado em situações de glaucoma refratário, o GDI é cada vez mais utilizado em situações de glaucoma não refratário e apresenta aumento no uso comparado à trabeculectomia. Os GDI são todos semelhantes e correspondem a um tubo para desviar o humor aquoso da câmara anterior do olho para um reservatório externo. Eles são diferenciados pela presença ou ausência de válvulas, seus tamanhos e a composição da placa final. Os dois GDIs mais utilizados são a válvula Ahmed e o implante Baerveldt (Conlon et al., 2017).

6.2.3. MIGS

A cirurgia mini-invasiva no glaucoma (MIGS) é uma nova classe de procedimentos de glaucoma que oferece uma maneira mais segura e menos invasiva de reduzir a PIO (Ansari, 2017). Sua finalidade é fazer uma ligação entre terapia medicamentosa e terapias cirúrgicas, e pode ser feito ao mesmo tempo que a cirurgia de catarata. Os procedimentos do MIGS visam 3 canais de saída principais: o canal de Schlemm através dum fluxo trabecular melhorado; o espaço supra-coroidal pela via uveoscleral; e o espaço subconjuntival, criando uma saída alternativa para o humor aquoso (Ansari, 2017; Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012). Em geral, os procedimentos MIGS compartilham 5

princípios básicos. Ele permite uma abordagem ab-interno para salvar a conjuntiva e, assim, permitir uma visualização direta dos tecidos-alvo. Isso resulta em trauma mínimo, tendo a capacidade de reduzir a PIO. Ao diminuir o rompimento da anatomia do olho, o perfil de segurança torna-se extremamente alto e permite uma recuperação rápida (Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012; SooHoo et al., 2014). Embora o benefício do procedimento MIGS permaneça pouco comparado à trabeculectomia e ao GDI, ele permite uma cirurgia mais precoce e elimina ou atrasa a necessidade de opções cirúrgicas mais invasivas. Isso seria particularmente interessante para pacientes com baixa tolerância e aderência aos tratamentos tópicos de glaucoma (SooHoo et al., 2014).

6.2.3.1.VIA O CANAL SCHLEMM ATRAVÉS DE UM FLUXO TRABECULAR

O iStent é o mais utilizado e o mais estudado do MIGS (Conlon et al., 2017). Este é um aparelho de titânio não-ferromagnético revestidos com heparina a ser implantado no canal de Schlemm com o auxílio de um dispositivo de inserção pré-carregado por meio de uma abordagem ab-interno (Ansari, 2017; Bovee e Pasquale, 2017; Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012; SooHoo et al., 2014). Nos Estados-Unidos, iStent é utilizado para diminuir a PIO durante a cirurgia da catarata em pacientes com glaucoma baixo a moderado, tratado com hipotensor ocular. O iStent tem um bom perfil de segurança, a taxa de complicações é semelhante ao da cirurgia da catarata sozinha. Complicações específicas (obstrução e mau posicionamento) são raras e não levam à perda do olho. O iStent oferece uma maneira com baixo risco para diminuir a PIO e reduzir a carga de droga (SooHoo et al., 2014). Uma segunda geração iStent, conhecido como iStent Inject foi recentemente desenvolvido (Ansari, 2017; Bovee e Pasquale, 2017; Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012; SooHoo et al., 2014). Ela oferece um número de vantagens sobre a primeira geração, tais como: mais fácil técnica cirúrgica, a ausência de movimento lateral durante a injeção e a possibilidade de injetar iStent ao mesmo tempo, através de uma única injetor, sem a necessidade de removê-lo do olho. Ele é três vezes mais pequeno do que o primeiro modelo de primeira geração e é composto de titânio não-ferromagnético revestidos com heparina (Bovee e Pasquale, 2017). Uma terceira geração iStent (iStent supra), feita de polietersulfona revestido com heparina e uma manga de titânio, foi recentemente desenvolvido para a implantação no espaço supracoroidal (Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012).

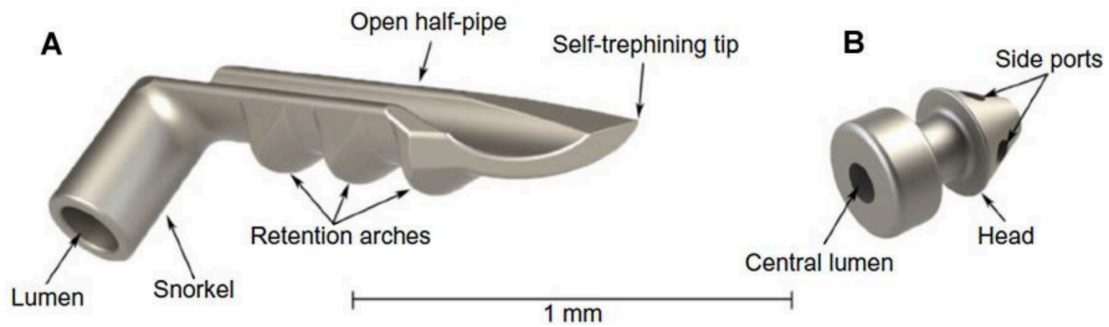


Figura 15: iStent e iStent Inject

Adaptado de (Ansari, 2017)

O Hydrus ajuda a dilatar o canal de Schlemm, proporcionando um andaime permitindo que a solução aquosa para aceder a várias condutas de recolha (SooHoo et al., 2014). Assim aumenta o fluxo aquoso (Conlon et al., 2017). O dispositivo em forma de crescente é feito de nitinol (uma mistura de níquel e titânio), com memória de forma. Isso significa que, deformado, retorna à sua forma original após ser aquecido (Ansari, 2017). Esta liga também lhe confere propriedades de elasticidade e biocompatibilidade. Tem 8 mm de comprimento com 3 aberturas. É implantado através da rede trabecular com uma inserção manual num processo separado (Conlon et al., 2017; Saheb e Ahmed, 2012; SooHoo et al., 2014). Os eventos adversos foram geralmente menores e transitórios, incluindo elevação não-sustentada da PIO e hifema. (SooHoo et al., 2014).

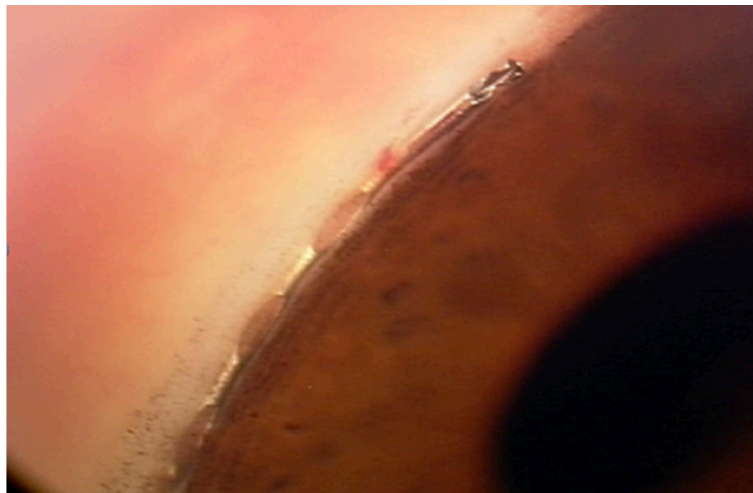


Figura 16: Hydrus Microstent após implantação

Adaptado de (SooHoo et al., 2014)

6.2.3.2. ATRAVÉS DO ESPAÇO SUPRA-CHOREANO PELO VIA UVEOSCLERALE

Estes MIGS permitem aumentar o fluxo aquoso e diminuir a PIO pela via uveoscleral. Neste modelo, o fluxo sai da câmara anterior através do músculo ciliar anterior e, eventualmente, atinge o espaço supracoroidal, onde sai via vasculatura próxima ou alcança o episcleral através dos poros esclerais (SooHoo et al., 2014).

O Gold Micro Shunt (GMS) é uma placa de ouro plana de 24 quilates com numerosos canais e orifícios que permitem que a água saia ao longo da unidade da câmara anterior para o espaço supracoroidal. É inserido na câmara anterior usando uma abordagem ab-externo. A versão original do dispositivo tem um comprimento de 5,2 mm, uma largura de 3,2 mm e uma espessura de 44 nm. Pode não ser considerado um MIGS devido à necessidade de dissecação conjuntival e a abordagem transcleral. Sua principal complicação é a presença de uma fina membrana obstruindo os orifícios do aparelho. Há também a formação de uma cápsula fibrosa nas extremidades do dispositivo (SooHoo et al., 2014).

O Aquasunt também é implantado com uma abordagem ab-externa, mas ao contrário do GMS, é composto apenas por poros de 250 nm, tem cerca de 10 mm de comprimento e 4 mm de largura e é feito de polipropileno. Sua implantação é feita através da criação de uma incisão escleral ao longo da espessura do espaço supracoroidal para inserir o dispositivo. Ele continua atualmente em desenvolvimento(SooHoo et al., 2014).

6.2.3.3.VIA ESPAÇO SUBCONJUNTIVAL, CRIANDO UM CAMINHO DE SAÍDA ALTERNATIVO PARA O HUMOR AQUOSO

MIGS neste grupo usam filtração subconjuntival para estabelecer uma via não fisiológica para fluxos aquosos semelhante à trabeculectomia tradicional e à cirurgia de derivação aquosa (Ansari, 2017).

O XEN Gel Stent visa o espaço subconjuntival para drenagem aquosa através de uma abordagem ab-interno. Pelo seu tamanho menor e sua operação, não requer a presença de um reservatório extraocular (Conlon et al., 2017; SooHoo et al., 2014). O dispositivo tem 6 mm de comprimento e consiste em gelatina reticulada. Ele é projetado para inflar no

momento da implantação para proteger o dispositivo no lugar. O XEN Gel Stent poderia, potencialmente, diminuir a PIO de maneira mais importante em comparação com outras MIGS, com à sua capacidade de evacuar completamente o fluxo aquoso do sistema ocular (SooHoo et al., 2014).

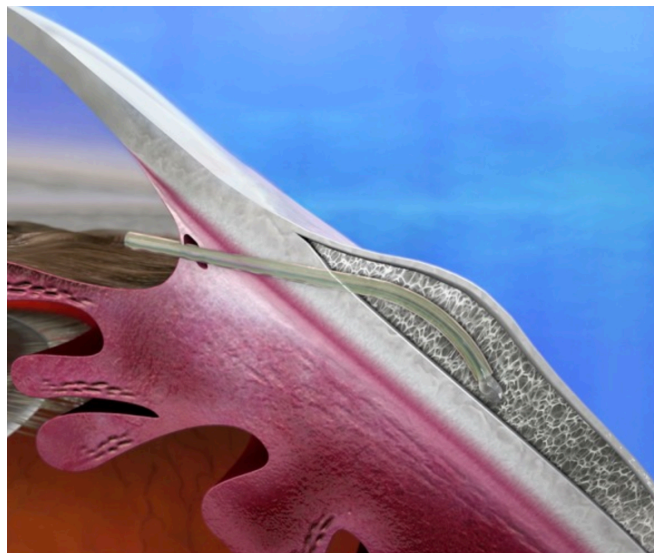


Figura 17: XEN implantação

Adaptado de (Ansari, 2017)

CONCLUSÃO

O olho é um órgão complexo composto por um recipiente com três membranas e diferentes elementos transparentes (Société Française d’Ophtalmologiste, 2010). À medida que envelhecemos, o olho, como todos os outros órgãos do corpo humano, sofre mudanças, levando a uma deterioração da visão (Mann et al., 2016). Biomateriais pode compensar essa perda de visão, ou não relacionada com a idade, porque seu objetivo é substituir ou melhorar a função ou órgão do sistema biológico humano (Vilamitjana e Fricain, 2017). As lentes de contato gelatinosas, hoje compostas principalmente de hidrogel de silicone (Hom e Bruce, 2006), são fabricadas utilizando a técnica de *cast-moulding*, para produzir quantidades industriais (Efron, 2018). A introdução de soluções multiuso para mantê-las, permitindo a limpeza e desinfecção de lentes com uma única solução, também permitiu melhor adesão do paciente (Millis, 2005). As lentes intraoculares são introduzidas no olho durante a facomulsificação (Nguyen e Werner, 2017) para substituir a lente opacificada na catarata (Princz et al., 2016). Eles podem ser compostos de acrílico ou elastômeros de silicones e são mantidos dentro do saco capsular com aos hápticos (Bellucci, 2013). As lágrimas artificiais são utilizadas para os sintomas de olhos secos (Marshall e Roach, 2016), que pode ser utilizado como gotas para os olhos para o dia e o gel ou pomada à noite (Al-Kinani et al., 2018; Pflugfelder e Nettune, 2013). Eles são compostas de agente espessante, de osmoprotetor, antioxidante, conservante (exceto em forma de dose única), tampões, excipientes, eletrólitos e suplemento de lípido (Hopkins, 2007; Jones et al., 2017). *Inlays* compensam a perda de amplitude de acomodação da presbiopia (Wu, 2017). Para isso, eles podem aumentar a curvatura anterior da córnea: é o Raindrop em hidrogel; alterar o índice de refração: é o Flexivue ou Icolens, geralmente feito com uma mistura de polímero de hidroxietila e metacrilato de metila; ou finalmente baseado no princípio ótico do *pinhole*: é o Kamra em fluoreto de polivinilideno opaco (Binder, 2017). O corpo vítreo com a idade se liquefaz e pode levar a situações patológicas que exijam sua substituição, entretanto o substituto ideal não existe e continua sendo uma meta a atingir (Baino, 2011). Substitutos vítreos diferentes são usados, na forma de gás ou líquido (Alovisi et al., 2017), mas os mais promissores para o futuro são aqueles em hidrogeis (Donati et al., 2014). Finalmente, a pressão intraocular é o único fator modificável para retardar o glaucoma (Ansari, 2017). Se a terapia medicamentosa é o primeiro passo, não é necessariamente suficiente (Conlon et al., 2017). A cirurgia minimamente invasiva de glaucoma é um novo procedimento para

diminuir a pressão intraocular, pode passar pelo canal de Schlemm através do estreitamento trabecular melhorado; o espaço supra-coroidal pela via uveoscleral; ou o espaço subconjuntival, criando uma saída alternativa ao humor aquoso (Ansari, 2017). Para o primeiro, é o iStent, em polietersulfona revestido com heparina e uma manga de titânio ou então Hydrus em nitinol (Conlon et al., 2017). Para o segundo, é o Gold Micro Shunt que é uma placa de ouro plana ou o Aquasunt em polipropileno. E para o último, corresponde ao XEN Gel Stent em gelatina reticulada (SooHoo et al., 2014).

BIBLIOGRAFIA

Al-Kinami, A.A., *et alii.* (2017). Ophthalmic gels: Past, present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 126, pp. 113-126.

Alovisi, C., *et alii.* (2017). Vitreous Substitutes: Old and New Materials in Vitreoretinal Surgery. *Journal of Ophthalmology*, 2017, pp. 1-6.

Ansari, E. (2017). An Update on Implants for Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS). *Ophthalmology and Therapy*, 6(2), pp. 233-241.

Baino, F. (2011). Towards an ideal biomaterial for vitreous replacement: Historical overview and future trends. *Acta Biomaterialia*, 7(3), pp. 233-241.

Bellucci, R. (2013). An Introduction to Intraocular Lenses: Material, Optics, Haptics, Design and Aberration. *In: Güell, J.L. (Ed.). Cataract*. Karger, pp. 38-55.

Binder, P.S. (2017). Intracorneal Inlays for the Correction of Presbyopia. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 43(5), pp. 267-275.

Binder, P.S., Lin, L. e van de Pol, C. (2015). Intracorneal Inlays for the Correction of Ametropias. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 41(4), pp. 197-203.

Bovee, C.E. e Pasquale, L.R. (2017). Evolving Surgical Interventions in the Treatment of Glaucoma. *Seminars in Ophthalmology*, 32(1), pp. 91-95.

Bron, A.J., *et alii.* (2014). Rethinking Dry Eye Disease: A Perspective on Clinical Implications. *The Ocular Surface*, 12(2), pp. 1-31.

Buratto, L., Brint, S.F. e Boccuzzi, D. (2014). The History of Intraocular Lenses. *In: Buratto, L., Brint, S.F. e Boccuzzi, D. (Ed.). Cataract Surgery and Intraocular Lenses*. 1 edição. Slack Incorporated, pp. 3-6.

Buratto, L., Brint, S.F. e Boccuzzi, D. (2014). The Materials. *In: Buratto, L., Brint, S.F. e Boccuzzi, D. (Ed.). Cataract Surgery and Intraocular Lenses*. 1 edição. Slack Incorporated, pp. 7-13.

Chapoy, L.L. e Lally, J.M. (2008). The Property Driven Innovation of Materials for Use in Ophthalmology. *Key Engineering Materials*, 380, pp. 149-166.

Chirila, T.V. e Harkin, D.G. (2016). An introduction to ophthalmic biomaterials and their role in tissue engineering and regenerative medicine. *In: Chirila, T.V. e Harkin, D.G. (Ed.). Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology*. 2 edição. Woodhead Publishing, pp. 1-14.

Clayton, J.A. (2018). Dry Eye. *The New England Journal of Medicine*, 378(23), pp. 2212-2223.

Conlon, R., Saheb, H. e Ahmed, I.I.K. (2017). Glaucoma treatment trends: a review. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 52(1), pp. 114-124.

Craig, J.P., *et alii.* (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, 15(3), pp. 276-283.

Davidson, R.S., *et alii.* (2016). Surgical correction of presbyopia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 42(6), pp. 920-930.

Donati, S., *et alii.* (2014). Vitreous Substitutes: The Present and the Future. *BioMed Research International*, 14, pp. 1-12.

Efron, N. (2018). History. *In: Efron, N. (Ed.). Contact Lens Practice*. 3 edição. Elsevier, pp. 3-9.

Efron, N. (2018). Soft Lens Manufacture. *In: Efron, N. (Ed.). Contact Lens Practice*. 3 edição. Elsevier, pp. 61-67.

Findl, O. (2009). Intraocular Lens Materials and Design. *In: Colvard, D.M. (Ed.). Achieving Excellence in Cataract Surgery, A Step-by-Step Approach*. Self-Published, pp. 95-108.

Gao, Q.Y., Fu, Y. e Hui, Y.N. (2015). Vitreous substitutes: challenges and directions. *International Journal of Ophthalmology*, 8(3), pp. 437-440.

Gasson, A. e Morris, J. (2010). Care Systems. *In: Gasson, A. e Morris, J. (Ed.). The Contact Lens Manual: A Practical Guide to Fitting*. 4 edição. Elsevier, pp. 305-318.

Henry, V.A. e DeKinder, J.O. (2014). Soft Lens Material Selection. *In: Bennett, E.S. e Henry, V.A. (Ed.). Clinical Manual of Contact Lenses*. 4 edição. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 252-269.

Henry, V.A. e Do, O.K. (2014). Soft Lens Care and Patient Education. *In: Bennett, E.S. e Henry, V.A. (Ed.). Clinical Manual of Contact Lenses*. 4 edição. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 287-312.

Hom, M.M. e Bruce, A.S. (2006). Soft Lens Materials. *In: Hom, M. e Bruce, A.S. (Ed.). Manual of Contact Lens Prescribing and Fitting*. 3 edição. Butterworth-Heinemann, pp. 313-321.

Hopkins, G. e Pearson, R. (2007). Artificial tears and ocular lubricants. *In: Hopkins, G. e Pearson, R. (Ed.). Ophthalmic Drugs: diagnostic and therapeutic uses*. 5 edição. Butterworth-Heinemann, pp. 243-256.

Jones, L., *et alii*. (2017). TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*, 15(3), pp. 575-628.

Jorgensen, A. e Weber, C.H. (2017). New Intraocular Lenses. *Advances in Ophthalmology and Optometry*, 2(1), pp. 167-176.

Kleinberg, T.T., *et alii*. (2011). Vitreous Substitutes: A Comprehensive Review. *Survey of Ophthalmology*, 56(4), pp. 300–323.

König, C. (2015). Anatomie et physiologie de l'oeil. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-oeil-vision-dela-vision-667/page/4/>>. [Consultado em 17/10/17].

Kulinets, I. (2015). Biomaterials and their applications in medicine. *In: Amato, S. e Ezzel, R. (Ed.). Regulatory affairs for biomaterials and medical devices*. Woodhead Publishing, pp. 1-10.

Lavigne, C. e Lamirel, C. (2013). Ophtalmologie. [Em linha]. Disponível em <<http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/cours.pdf>>. [Consultado em 15/10/17].

Lemp, M.A. (2013). Dry Eye Disease: Epidemiology and Pathophysiology. *In: Holland,*

E.J., Mannis, M.J. e Lee, W.B. (Ed.). *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctive, and Tear Film*. Saunders, pp. 77-83.

Lindstrom, R.L., *et alii*. (2013). Corneal inlays for presbyopia correction. *Current Opinion in Ophthalmology*, 24(4), pp. 281-287.

Maldonado-Codina, C. (2018). Soft Lens Materials. *In*: Efron, N. (Ed.). *Contact Lens Practice*. 3 edição. Elsevier, pp. 45-60.

Mann, A., Campbell, D. e Tighe, B.J. (2016). The ageing ocular surface: challenges for biomaterials design and function. *In*: Chirila, T.V. e Harkin, D.G. (Ed.). *Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology*. 2 edição. Woodhead Publishing, pp. 17-43.

Marshall, L.L. e Roach, J.M. (2016). Treatment of Dry Eye Disease. *The Consultant Pharmacist*, 31(2), pp. 96-106.

Millis, E.A. (2005). Care Systems. *In*: Millis, E.A. (Ed.). *Medical Contact Lens Practice*. Butterworth-Heinemann, pp. 149-155.

Moarefi, M.A., Bafna, S. e Wiley, W. (2017). A Review of Presbyopia Treatment with Corneal Inlays. *Ophthalmology and Therapy*, 6(1), pp. 55-65.

Morgan, P.B. (2018). Soft Lens Care Systems. *In*: Efron, N. (Ed.). *Contact Lens Practice*. 3 edição. Elsevier, pp. 103-112.

Naroo, S.A. e Bilkhu, P.S. (2016). Clinical utility of the KAMRA corneal inlay. *Clinical Ophthalmology*, 2016(10), pp. 913-919.

Nguyen, J. e Werner, L. (2017). Intraocular Lenses for Cataract Surgery. [Em linha]. Disponível em <<https://webvision.med.utah.edu/book/part-xvi-anterior-segment/intraocular-lenses-for-cataract-surgery/>>. [Consultado em 10/04/2018].

Pflugfelder, S.C., *et alii*. (2007). Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *The Ocular Surface*, 5(2), pp. 163-178.

Pflugfelder, S.C. e Nettune, G.R. (2013). Treatment of Dry Eye Disease. *In*: Holland, E.J., Mannis, M.J. e Lee, W.B. (Ed.). *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctive, and*

Tear Film. Saunders, pp. 85-90.

Princz, M.A., Lasowski, F.J.R. e Sheardow, H. (2016). Advances in intraocular lens materials. *In: Chirila, T.V. e Harkin, D.G. (Ed.). Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology*. 2 edição. Woodhead Publishing, pp. 401-417.

Saheb, H. e Ahmed I.I. (2012). Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Current Opinion in Ophthalmology*, 23(2), pp. 96-104.

Samar, K.B. (2016). Embryology and Anatomy. *In: Samar, K.B. (Ed.). Essentials of Ophthalmology*. Jaypee, pp. 1-25.

Samar, K.B. (2016). Physiology of Vision. *In: Samar, K.B. (Ed.). Essentials of Ophthalmology*. Jaypee, pp. 31-41.

Sebag, J. (2008). Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne. *EMC - Ophthalmologie*, 5(4), pp. 1-25.

Société Française d'Ophtalmologie. [Em linha]. Disponível em <<http://www.sfo.asso.fr/professionnels/polycopie-national-du-college-des-ophtalmologistes-universitaires-de-france/>>. [Consultado em 19/10/17].

Soohee, J.R., *et alii*. (2014). Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 49(6), pp. 528-533.

Sweeney, D.F., Millar, T.J. e Raju, S.R. (2013). Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*, 117, pp. 28-38.

Tong, L., *et alii*. (2012). Choice of Artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start?. *Cornea*, 31, pp. S32-S36.

Velpandia, T. e Moksha, L. (2016). Mucoadhesive Polymers and Ocular Lubricants. *In: Velpandia, T. (Ed.). Pharmacology of Ocular Therapeutics*. Adis, pp. 269-284.

Vilamitjana, J.A. e Fricain, J.C. (2017). Biomateriaux: L'ingénierie tissulaire au secours du corps humain. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/biomateriaux>>. [Consultado em 17/10/17].

Willcox, M.D.P., *et alii*. (2017). TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface*,

15(3), pp. 366-403.

Williams, D.F. (2009). On the nature of biomaterials. *Biomaterials*, 30(30), pp. 5897-5909.

Wu, E.I.H. (2017). Review of Corneal Inlays for Presbyopia. *Advances in Ophthalmology and Optometry*, 2(1), pp. 355-365.

Wu, Y.T.Y., *et alii*. (2015). Contact lens hygiene compliance and lens case contamination: A Review. *Contact lens & anterior eye*, 38(5), pp. 307-316.