



Marileila Marques Toledo  
(Organizadora)

# Ações de Saúde e Geração de Conhecimento nas Ciências Médicas 3

**Atena**  
Editora  
Ano 2020



**Marileila Marques Toledo  
(Organizadora)**

**Ações de Saúde e  
Geração de Conhecimento  
nas Ciências Médicas 3**

**Atena**  
Editora  
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Geraldo Alves

**Edição de Arte:** Lorena Prestes

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná



Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão



Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
 Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
 Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
 Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
 Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
 Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
 Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
 Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Me. Douglas Santos Mezacas -Universidade Estadual de Goiás  
 Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
 Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
 Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
 Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
 Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
 Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
 Prof. Me. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
 Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
 Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
 Profª Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
 Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
 Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
 Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá  
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

A185 Ações de saúde e geração de conhecimento nas ciências médicas 3  
[recurso eletrônico] / Organizadora Marileila Marques Toledo. –  
Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF  
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
 Modo de acesso: World Wide Web  
 Inclui bibliografia  
 ISBN 978-65-86002-48-5  
 DOI 10.22533/at.ed.485201203

1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde - Brasil. 3. Diagnóstico.  
 I. Toledo, Marileila Marques.

CDD 610.9

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

Atena Editora  
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Ações de Saúde e Geração de Conhecimento nas Ciências Médicas” é uma obra que tem como foco principal a discussão científica por intermédio de trabalhos diversos que trazem implicações práticas, alicerçadas teoricamente.

A intenção desta obra é apresentar a pluralidade de saberes e práticas por meio de estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e de pesquisa do país. O e-book reúne pesquisas, relatos de casos e revisões que transitam nas várias especialidades e na multidisciplinaridade, constituindo-se em uma importante contribuição no processo de produção de conhecimento.

A coletânea está organizada em três volumes com temas diversos. O volume 1 contém 25 capítulos que representam ações de saúde por meio de relatos de caso e relatos de experiência vivenciados por universitários, docentes e profissionais de saúde, além de práticas de pesquisa acerca de estratégias ou ferramentas que envolvem o escopo do livro.

O volume 2 contém 27 capítulos que tratam de pesquisas que utilizaram como fonte vários dados obtidos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em sua maioria, além de dados de instituições de saúde e de ensino e estudos experimentais. O volume 3 contém 21 capítulos e é constituído por trabalhos de revisão de literatura.

Deste modo, esta obra apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados práticos obtidos pelos diversos autores, bem como seus registros de desafios e inquietações, de forma a contribuir para a construção e gestão do conhecimento. Que estes estudos também auxiliem as tomadas de decisão baseadas em evidências e na ampliação e fortalecimento de ações de saúde já em curso.

Uma ótima leitura a todos!

Marileila Marques Toledo

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1 ..... 1**

#### **A COMPLEXA REALIDADE DO VIVER EM SITUAÇÃO DE RUA**

Márcia Astrês Fernandes  
Sandra Cristina Pillon  
Aline Raquel de Sousa Ibiapina  
Joyce Soares e Silva  
Rosa Jordana Carvalho  
Bruna Victória da Silva Passos  
Douglas Vieira de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.4852012031**

### **CAPÍTULO 2 ..... 12**

#### **A CONDUTA PROFISSIONAL COMO UM ELO ENTRE ESPIRITUALIDADE E CURA**

Lorena Germana Lucena  
Sérgio Luis da Rocha Gomes Filho

**DOI 10.22533/at.ed.4852012032**

### **CAPÍTULO 3 ..... 22**

#### **A IMPORTÂNCIA DA *Salmonella* SPP. NA INTERAÇÃO AMBIENTE-HOMEM**

Neide Kazue Sakugawa Shinohara  
Indira Maria Estolano Macedo  
Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira  
João Victor Batista Cabral  
Maria do Rosário de Fátima Padilha

**DOI 10.22533/at.ed.4852012033**

### **CAPÍTULO 4 ..... 34**

#### **A INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO ESPORTIVO VIGOROSO NO DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E PUBERAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Isadora Sene  
Laura Fernandes Ferreira  
Marcela Cristina Caetano Gontijo  
Sabrina Devoti Vilela Fernandes  
Daniel Henrique Cambraia  
Lucas Ferreira Gonçalves  
José Eduardo de Paula Hida  
Eder Patric de Souza Paula  
Carlos Eduardo Cabral Martins  
Henrique Fernandes Prado  
Eduardo Ribeiro Sene  
Aline Cardoso de Paiva

**DOI 10.22533/at.ed.4852012034**

### **CAPÍTULO 5 ..... 41**

#### **ABORDAGEM DA PRÉ-ECLÂMPZIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Rafael Rocha Andrade de Figueirêdo  
Rosália de Souza Moura  
Jannine Granja Aguiar Muniz de Farias  
Jully Graziela Coelho Campos Couto



Maria Ivilyn Parente Barbosa  
Mariana Almeida Sales  
Maria Tayanne Parente Barbosa  
Regina Petrola Bastos Rocha

**DOI 10.22533/at.ed.4852012035**

**CAPÍTULO 6 ..... 59**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CONTROLE DAS LEISHMANIOSES NO BRASIL**

Pedro Henrique Teixeira Pimenta  
Laura Fernandes Ferreira  
Gabriela Troncoso  
Gabrielle Nunes Coelho  
Keyla Melissa Santos Oliveira  
Nathália Vilela Del-Fiaco  
Anderson Henrique do Couto Filho  
Samuel Leite Almeida  
Tulio Tobias França  
Vitor Augusto Ferreira Braga  
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio  
Débora Vieira

**DOI 10.22533/at.ed.4852012036**

**CAPÍTULO 7 ..... 69**

**ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO BRASIL**

Anderson de Melo Moreira  
Diana Sofía Puerta Ortegón  
Antônio Rosa de Sousa Neto  
Érika Morganna Neves de Oliveira  
Ana Raquel Batista de Carvalho  
Glícia Cardoso Nascimento  
Daniela Reis Joaquim de Freitas

**DOI 10.22533/at.ed.4852012037**

**CAPÍTULO 8 ..... 80**

**ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO NO TRANSPORTE AEROMÉDICO DE PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Maria dos Milagres Santos da Costa  
Larissy Ferreira Ramos de Carvalho  
Sérgio Alcântara Alves Poty  
Letícia de Soares de Lacerda  
Débora Matos Visgueira  
Anderson da Silva Sousa  
Natalia Sales Sampaio  
Nalma Alexandra Rocha de Carvalho

**DOI 10.22533/at.ed.4852012038**

**CAPÍTULO 9 ..... 90**

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO: ASPECTOS AMBIENTAIS, SOCIOCULTURAIS E OCUPACIONAIS**

Hyan Ribeiro da Silva  
Alessandro Henrique de Sousa Oliveira Altino  
Bernardo Melo Neto  
Carlos Antonio Alves de Macedo Junior

Fernanda Cristina dos Santos Soares  
Veridiana Mota Veras  
Jociane Alves da Silva Reis  
José Chagas Pinheiro Neto  
Kevin Costner Pereira Martins  
Moema Silva Reis  
Nathalia da Silva Brito  
Rayssa Hellen Ferreira Costa  
Úrsulo Coragem Alves de Oliveira  
Gerson Tavares Pessoa

**DOI 10.22533/at.ed.4852012039**

**CAPÍTULO 10 ..... 99**

**FATORES RELACIONADO AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho  
Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas  
Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa  
Andréa Pereira da Silva  
Francisco Wagner dos Santos Sousa  
Cristiano Ribeiro Costa  
Lucas Ramon Gomes Martins  
Raimunda Ferreira de Sousa  
Francisco João de Carvalho Neto  
Suzy Romere Silva de Alencar  
Julia Maria de Jesus Sousa  
Maria Erislandia de Sousa  
Cristiane de Souza Pantoja  
Dinah Alencar Melo Araujo  
Samuel Lopes dos Santos  
Verônica Moreira Souto Ferreira  
Janaina de Oliveira Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.48520120310**

**CAPÍTULO 11 ..... 106**

**JEJUM INTERMITENTE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Rafaela da Mata Oliveira  
Bruno Faria Coury  
Gabriela Troncoso  
Juliana Silva Neiva  
Bethânia Cristhine de Araújo  
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

**DOI 10.22533/at.ed.48520120311**

**CAPÍTULO 12 ..... 114**

**PACIENTES COM HIPERTERMIA MALIGNA E O USO DE ANESTÉSICOS**

Lenara Pereira Mota  
Andre Luiz Monteiro Stuani  
Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha  
Paulo Henrique Mendes de Alencar  
Enio Vitor Mendes de Alencar  
Ag-Anne Pereira Melo de Menezes  
Luanda Sinthia Oliveira Silva Santana  
Alexandre Cardoso dos Rei  
Nathalia da Silva Brito

Jessica Maria Santos Dias  
Amanda Freitas de Andrade  
Francilene Vieira da Silva Freitas  
Letícia Maria de Araújo Silva  
Ana Patrícia da Costa Silva  
Ana Caroline Silva Santos  
Talita Souza da Silva  
Davyson Vieira Almada

**DOI 10.22533/at.ed.48520120312**

**CAPÍTULO 13 ..... 120**

**RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA A COMUNICAÇÃO ALTERNATIVA**

Lívia Maria Da Silva Saraiva  
Marta Maria da Silva Lira-Batista  
Danilo Sampaio Souza  
Ruth Raquel Soares de Farias

**DOI 10.22533/at.ed.48520120313**

**CAPÍTULO 14 ..... 132**

**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO OCULAR E SISTEMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Lidiana Cândida Piveta  
Aline Maria Vasconcelos Lima  
Rogério Vieira da Silva  
Danielle Guimarães Diniz  
Adilson Donizeti Damasceno

**DOI 10.22533/at.ed.48520120314**

**CAPÍTULO 15 ..... 153**

**AMPUTAÇÕES DE EXTREMIDADES INFERIORES POR DIABETES *Mellitus***

Iara Nadine Vieira da Paz Silva  
Dinah Alencar Melo Araujo  
Daniel Pires  
Brena de Nazaré Barros Rodrigues  
Sabrina Amorim Paulo  
Thais Rocha Silva  
Mikaelly Lima de Sousa  
Mônica Larisse Lopes da Rocha  
Ivania Crisálida dos Santos Jansen Rodrigues  
Caio Friedman França da Silveira e Sousa  
Leymara de Oliveira Meneses  
Igor Dias Barroso  
Darci Rosane Costa Freitas Alves  
Susy Araújo de Oliveira  
Rosalina Ribeiro Pinto  
Lennon Remy Sampaio Abreu  
Iderlan Alves Silva

**DOI 10.22533/at.ed.48520120315**

**CAPÍTULO 16 ..... 161**

**BREVE HISTÓRICO DA HANSENÍASE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Kelly de Oliveira Galvão da Silva  
Ellen Synthia Fernandes de Oliveira



Fernanda Ribeiro Morais  
Priscielle Karla Alves Rodrigues  
Nubia Cristina Burgo Godoi de Carvalho  
Grasiele Cesário Silva  
Jairo Oliveira Santos  
Denise Borges da Silva  
Juan Felipe Galvão da Silva

**DOI 10.22533/at.ed.48520120316**

**CAPÍTULO 17 ..... 175**

**MALÁRIA CEREBRAL: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho  
Dinah Alencar Melo Araujo  
José Nilton de Araújo Gonçalves  
Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha  
Luiz Eduardo De Araujo Silva  
Milena Caroline Lima de Sousa Lemos  
Francy Waltília Cruz Araújo  
Susy Araújo de Oliveira  
Sildália da Silva de Assunção Lima  
Jocineide Colaço da Conceição  
Danielle Rocha Cardoso Temponi  
Keuri Silva Rodrigues  
Annarely Morais Mendes  
Alex Feitosa Nepomuceno  
Elinete Nogueira de Jesus  
Yasmine Castelo Branco dos Anjos  
Paloma Esterfanny Cardoso Pereira

**DOI 10.22533/at.ed.48520120317**

**CAPÍTULO 18 ..... 182**

**PERFIL DAS MULHERES QUE REALIZARAM 7 OU MAIS CONSULTAS DE PRÉ-NATAL EM UMA CAPITAL BRASILEIRA DOS ANOS DE 2007 A 2017**

Viviane Sousa Ferreira  
Pablo Lisandro Tavares dos Santos Morais  
Alexsandro Guimarães Reis  
Nelmar de Oliveira Mendes  
Themys Danielly Val Lima  
Pedro Martins Lima Neto  
Raina Jansen Cutrim Propp Lima

**DOI 10.22533/at.ed.48520120318**

**CAPÍTULO 19 ..... 191**

**TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES ACOMETIDOS PELO CÂNCER**

Lenara Pereira Mota  
Amanda Raquel Silva Sousa  
Layanne Cristinne Barbosa de Sousa  
Diêgo de Oliveira Lima  
Sabrina Amorim Paulo  
Stephâny Summaya Amorim Cordeiro  
Amannda katherin Borges de Sousa Silva  
Thais Rocha Silva  
Tarcis Roberto Almeida Guimaraes  
Mônica Larisse Lopes da Rocha

Ivania Crisálida dos Santos Jansen Rodrigues  
Verônica Moreira Souto Ferreira  
Susy Araújo de Oliveira  
Leônida da Silva Castro  
Danielle Rocha Cardoso Temponi  
Sildália da Silva de Assunção Lima  
Adauyris Dorneles Souza Santos

**DOI 10.22533/at.ed.48520120319**

**CAPÍTULO 20 ..... 198**

**COMPARAÇÃO DAS DEMANDAS DE REGULAÇÃO DE ALTA E MÉDIA  
COMPLEXIDADE DO MUNICÍPIO DE MINEIROS NOS SERVIÇOS DE PRONTO  
DO ATENDIMENTO DO HOSPITAL MUNICIPAL DE MINEIROS E UNIDADE DE  
PRONTO ATENDIMENTO**

Marina Ressorio Batista  
Juliana Andrade Queiroz  
Leonardo Presotto Chumpato  
Murillo Fernando Nogueira Abud  
José Antonio Parreira Teodoro Faria Neto

**DOI 10.22533/at.ed.48520120320**

**CAPÍTULO 21 ..... 209**

**USO DA FOTODINÂMICA COMO TERAPIA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
CUTÂNEA**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho  
Patrick da Costa Lima  
Maria Natally Belchior Fontenele  
Sabrina Amorim Paulo  
Luiz Eduardo De Araujo Silva  
Márcia Milena Oliveira Vilaça  
Milena Caroline Lima de Sousa Lemos  
Gabriel Sousa Silva  
Davyson Vieira Almada  
Enio Vitor Mendes de Alencar  
João Victor da Cunha Silva  
Rayanne Moreira Lopes  
Susy Araújo de Oliveira  
Danielle Rocha Cardoso Temponi  
Cristine Michele Sampaio Cutrim  
Lorena Karen Morais Gomes  
Leonardo Lopes de Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.48520120321**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 218**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 219**

## VIAS DE ADMINISTRAÇÃO OCULAR E SISTEMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 03/03/2020

**Lidiana Cândida Piveta**

<http://lattes.cnpq.br/3175586849711054>

**Aline Maria Vasconcelos Lima**

<http://lattes.cnpq.br/9400081245263251>

**Rogério Vieira da Silva**

<http://lattes.cnpq.br/8711105586674333>

**Danielle Guimarães Diniz**

<http://lattes.cnpq.br/6801755844853116>

**Adilson Donizeti Damasceno**

<http://lattes.cnpq.br/3900110295277130>

### 1 | INTRODUÇÃO

A incidência das afecções oftalmológicas que culminam com cegueira cresce a cada ano. A Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou dados de um estudo comparativo desde 1990, sobre estimativas relacionadas à perda da visão na população mundial. As estimativas para o ano de 2020 podem chegar a 76 milhões de cegos no mundo, podendo dobrar a incidência de deficiência visual, em um período de 30 anos. Em estudo realizado em 2013 a OMS avaliou as principais causas de deficiência visual em magnitude global, e constatou que 80% de todas elas são possíveis

de prevenir ou tratar<sup>1</sup>.

Frente essa realidade vários estudos têm-se voltado para as terapias das afecções oculares. O bulbo ocular é constituído por barreiras mecânicas, químicas e biológicas<sup>2,3</sup>, que limitam a ação, o tempo e a absorção dos fármacos. A administração local de medicamentos oftálmicos é a mais utilizada, porém a biodisponibilidade do fármaco fica comprometida pelos fatores como o piscar, a produção de lágrimas e a função de barreira da córnea<sup>4,5,6,7,8</sup>.

A utilização de outras vias de administração oftalmológica como a periocular e intraocular vem sendo relatadas como alternativas eficientes. Elas permitem o tratamento das afecções que acometem tanto o segmento anterior quanto o posterior, reduzem as barreiras mecânicas e químicas da córnea, permite que o fármaco alcance o tecido local desejado, e reduz os efeitos adversos sistêmicos<sup>7</sup>. Porém, existem limitações associadas ao uso dessas vias, como a necessidade do paciente estar sedado ou anestesiado, possibilidade de formação de granulomas, hematomas locais, descolamento de retina, irritação, dor e endoftalmite. Outro fator limitante é a manutenção da concentração



terapêutica do fármaco, que exige novas aplicações, que podem agravar ou aumentar as chances de complicações<sup>9,10</sup>.

O desenvolvimento de sistema de liberação modificada de fármacos permite alterar o perfil de liberação a nível ocular, manter o nível terapêutico no tecido, oferecer menor citotoxicidade e maior biodisponibilidade do fármaco<sup>4,5,11</sup>. Os carreadores de fármacos podem apresentar diversas estruturas, dentre elas as partículas poliméricas. Os sistemas poliméricos têm sido relatados nas formulações oftalmológicas devido sua estabilidade, fácil elaboração e custo reduzidos, e podem ser matriciais (esferas) ou reservatórios (cápsulas)<sup>12,13,14</sup>.

Os carreadores poliméricos na escala de tamanho micro ou nanopartículas permitem formulações coloidais injetáveis, com características de longa ação e atuar em tecidos específicos ou células alvo. Ambos os sistemas permitem o transporte de fármacos de diferente natureza, tanto lipofílica quanto hidrófila<sup>12,13,14,15</sup>.

Este estudo objetiva uma revisão de literatura sobre as vias de administração oftalmológica, e as características dos sistemas de liberação modificada de fármacos, constituídos pelas partículas poliméricas no tratamento das afecções oftálmicas.

## 2 | REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Anatomia do bulbo ocular

O bulbo ocular está inserido na órbita, uma cavidade óssea, que tem a função de protegê-lo. Pode ser dividido em dois segmentos, o anterior e o posterior. O segmento anterior é formado pela córnea, esclera, as câmaras anterior (humor aquoso -HA e íris) e posterior (HA, íris, corpo ciliar e lente). O segmento posterior é constituído pelo humor vítreo, coroide, retina, papila do nervo óptico e esclera<sup>2,3,16</sup>.  
Figura 1.

Os anexos do bulbo ocular são as pálpebras, aparato lacrimal e a conjuntiva.

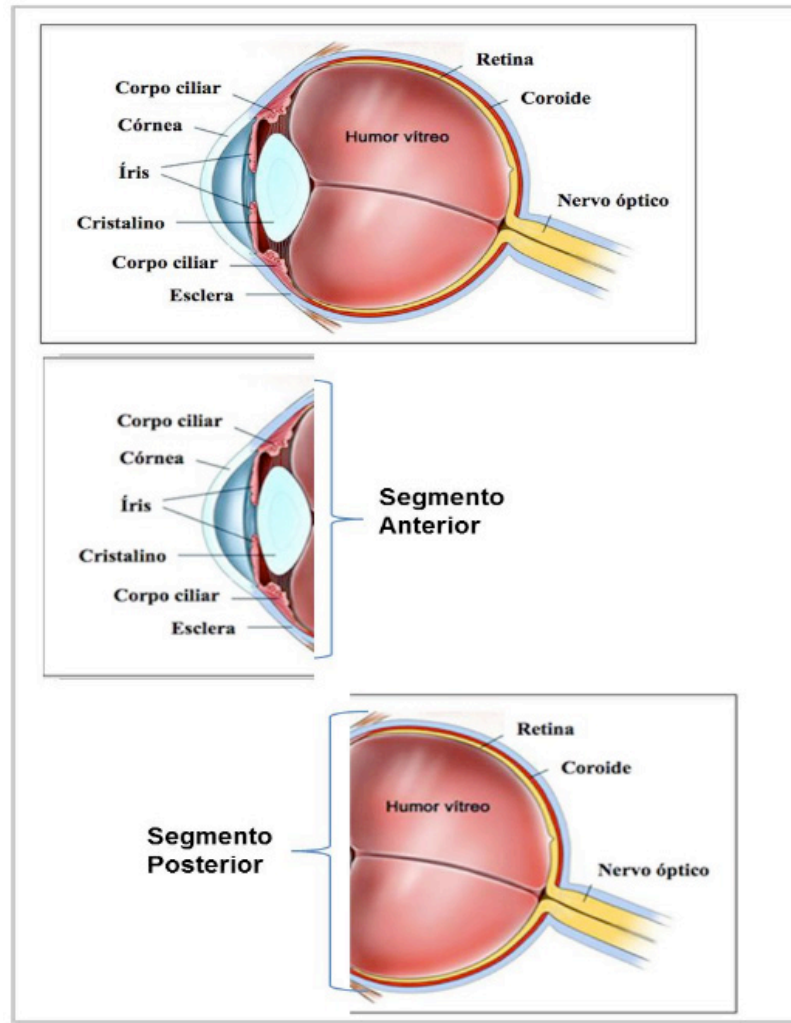


FIGURA 1 - Esquema ilustrativo do globo ocular em que se observam as estruturas e a divisão do bulbo em segmento anterior (córnea, íris, corpo ciliar) e segmento posterior (esclera, retina, nervo óptico e coróide). Fonte: adaptado <http://www.fmrp.usp.br/curiosidades-sobre-catarata>.

As pálpebras são revestidas de pele na face externa e recoberta pela conjuntiva na face interna, possui as glândulas tarsais e glândula lacrimal principal, que secretam respectivamente lipídeos e mucopolissacarídeos, e a porção aquosa que contribuem para formação do filme pré-corneal. As pálpebras têm as funções de proteção física do bulbo ocular contra traumatismos, pelo movimento de piscar, que contribui também, para distribuição do filme lacrimal, e drena o excedente da lágrima pelo ducto nasolacrimal<sup>2,17</sup>.

A conjuntiva reveste a face interna das pálpebras, e segue em direção ao bulbo ocular, englobando-o até a junção corneoescleral ou limbo. O seu epitélio contém células calciformes e nódulos linfóides responsáveis pela produção de mucina que compõe o filme lacrimal, e proteção imunitária contra microrganismos. É ricamente vascularizada pelas artérias ciliares e palpebrais, e apresenta numerosos vasos linfáticos, que permitem acesso rápido e fácil de células para o tecido inflamado<sup>2,3</sup>.

No segmento anterior do bulbo ocular a córnea é responsável pela estrutura e formato do bulbo, conferindo proteção e contenção do conteúdo intraocular. A região

de transição entre a córnea e a esclera é denominada limbo esclerocorneal. A córnea é a primeira estrutura transparente do bulbo ocular, suas principais funções são convergência dos raios luminosos e proteção do olho. Histologicamente é composta pelas camadas do epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio, sua nutrição é feita pelo humor aquoso e o filme lacrimal. Os ramos sensitivos do nervo trigêmeo são ricamente distribuídos na sua superfície colaborando para proteção contra traumas e na manutenção da sua estrutura e função<sup>2,4</sup>. A permeabilidade corneana as substâncias é influenciada pelo peso molecular, lipofilia o estado ionização e a sua carga. Quanto ao tamanho da molécula o mais reduzido tem melhor permeabilidade devido o tamanho do poro intercelular da córnea<sup>18</sup>.

A íris é o diafragma que se estende do corpo ciliar e cobre a superfície anterior da lente, salvo a região central, formando uma abertura denominada pupila. Histologicamente é formada por tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos, cromatóforos e músculo liso. Essa estrutura divide o bulbo ocular em câmaras, anterior (espaço entre íris e córnea, preenchido pelo humor aquoso), e posterior (corresponde ao espaço entre a íris e a lente, preenchida pelo humor aquoso). O corpo ciliar apresenta as mesmas características histológicas da íris, sendo formado por músculos e zônulas de sustentação da lente, que atuam na produção do humor aquoso e no processo de acomodação visual, respectivamente<sup>2</sup>. O humor aquoso é um fluido transparente, composto de aproximadamente 98% de água, pequena quantidade de cloreto de sódio, potássio, cálcio, fosfato bicarbonato, ácido láctico, ácido hialurônico e albumina. Têm função de fornecer nutrientes e oxigênio para córnea e lente, e também remover seus catabólitos, qualquer alteração na composição do mesmo pode levar alterações no metabolismo lenticular, gerando opacidade na sua estrutura. Sua drenagem é feita no ângulo iridocorneal na câmara anterior, mantendo assim um fluxo constante ente a câmara posterior e anterior<sup>2,3,5</sup>.

A lente é uma estrutura transparente, avascular, biconvexa, responsável pela refração da luz, focalização da imagem na retina e pela acuidade visual. A lente é formada pela cápsula anterior, córtex, núcleo da lente e cápsula posterior e localiza-se posterior à íris e anteriormente a câmara vítrea, é sustentada pelas zônulas do corpo ciliar. Juntamente com a córnea, humor aquoso e o corpo vítreo formam o meio refrativo do bulbo ocular<sup>3,5</sup>.

O segmento posterior do bulbo ocular é formado pelo vítreo, coroide, retina, nervo óptico e esclera. O vítreo é um gel que ocupa 60-80% do segmento posterior do bulbo, composto por 98% de água, fibras colágenas, ácido hialurônico, aminoácidos, proteínas solúveis, sais e ácido ascórbico, que caracteriza sua viscosidade <sup>2,17</sup>.

A coroide recobre toda a esclera a partir do nevo óptico até a região perilímbica, é formada por uma compacta rede de vasos sanguíneos ricamente pigmentados, sendo assim, responsável pela irrigação da retina, é um dos tecidos mais vascularizado

do corpo. Apresenta uma superfície refletora de luz chamada de tapetum lucidum, capaz de orientar a luz sobre a retina contribuindo para um melhor aproveitamento dos estímulos luminosos<sup>2,5</sup>.

A camada mais interna do bulbo ocular é formada pela retina, uma membrana transparente, responsável pela captação, tradução e transmissão do estímulo luminoso pelo nervo óptico para córtex visual. A retina reveste a coroide, terminando na borda pupilar, sendo composta por dez camadas celulares, com destaque para as células fotorreceptoras constituída pelos cones e bastonetes<sup>17</sup>. A absorção de fármacos na retina não lesionada ocorre pelo seu transporte no epitélio pigmentar ou pelos vasos sanguíneos. No caso do transporte pelo epitélio da retina o fármaco pode ser absorvido pelos vasos presentes na coroide ou na esclera<sup>3,8</sup>.

Já a esclera circunda a superfície do bulbo, é formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas, mais espessada na região anterior ( $0,53 \pm 0,14$  mm), do bulbo e mais fina no equador ( $0,39 \pm 0,17$  mm). Apresenta uma parede fibrosa com estrutura opaca, que mantém o formato do olho, e serve de zona de inserção dos músculos extraoculares<sup>3,4,8</sup>.

O bulbo ocular é constituído de barreiras biológicas que garante sua proteção contra entrada de microrganismo e fármacos. A barreira hematoaquosa é um sistema seletivo, funciona como proteção física do segmento anterior do olho, composta pelos capilares do corpo ciliar e a íris. Atua controlando o fluxo de entrada do plasma para formar o humor aquoso, pelo processo de ultrafiltração secreção<sup>19</sup>. Essa barreira é menos restrita a movimentação de fármacos, que ocorre do humor aquoso para os vasos da íris, e corpo ciliar, devido seu tecido poroso, que facilita a passagem para corrente sanguínea sistêmica<sup>18</sup>.

A barreira hematorretiniana é composta pela junção das células endoteliais capilares da retina e epitélio pigmentar retiniano, é responsável pela absorção de nutrientes e eliminação de metabolitos em condições normais. As células de Muller, os astrocitos e epitélio pigmentar da retina desempenham um papel importante na homeostasia e permeabilidade da barreira hematorretiniana, controlando a entrada de nutrientes, fármacos e radicais livres na retina. Atua como barreira física nas trocas entre o plasma e o vítreo, pelos mecanismos de transporte ativo e difusão<sup>20</sup>.

## 2.2 Vias de administração oftalmológicas de fármacos

A administração de medicamentos para tratamento de afecções oculares tem como objetivo atingir o tecido local reduzindo os efeitos adversos sistêmicos. Segue a descrição das principais características das vias de administração de medicamentos ocular<sup>6</sup>. Figura 2

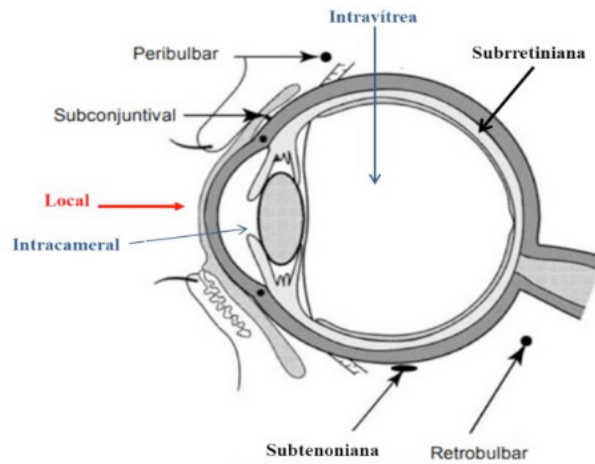


Figura 2- Esquema ilustrativo das vias de administração ocular: local, periocular (subconjuntival, peribulbar, subtenoniana, subretiniana) e intraocular (intracameral, e intravítrea).

Adaptado de Davies 2000.

### 2.2.1. Via sistêmica

A administração sistêmica é uma alternativa não invasiva, o fármaco não precisa atravessar as barreiras da córnea, conjuntiva ou esclera, ele entra no bulbo ocular pela circulação sanguínea, para atuar intracameral é necessário que ultrapasse apenas as barreiras hematoaquosa e hematorretiniana. Todavia apenas uma pequena quantidade de fármacos ultrapassa estas barreiras, e são necessárias várias doses sistêmicas para a manutenção da concentração dos fármacos em níveis terapêuticos eficazes intraocular, podendo causar assim efeito adversos e tóxicos no fígado, sistemas renal, nervoso e cardíaco<sup>7,19,21</sup>.

### 2.2.2. Via local

Essa via é a mais utilizada na oftalmologia, por meio de colírios, principalmente quando a afecção acomete o segmento anterior do bulbo. A principal vantagem dessa via é a facilidade da aplicação e comodidade para paciente. Porém, as preparações tópicas necessitam de várias aplicações, e apresentam baixa biodisponibilidade dos fármacos, e as barreiras hematoaquosa e hematorretiniana, limitam a entrada do medicamento<sup>6,7</sup>.

A impermeabilidade do epitélio corneano, a dinâmica do filme lacrimal e sua drenagem, são os principais fatores biológicos que limitam a entrada de fármacos para interior do bulbo ocular. A córnea representa uma barreira mecânica e química, limitando o acesso de substâncias intraoculares<sup>22</sup>. O epitélio corneano apresenta natureza lipofílica e junções celulares muito estreitas que restringem a permeação do fármaco. O estroma composto por fibras de colágeno, altamente hidratado, atua como uma barreira para permeação de fármacos lipofílicos. O endotélio atua como uma barreira que separa o estroma do humor aquoso. As junções endoteliais vazadas



permitem a passagem de moléculas entre o humor aquoso e o estroma<sup>8</sup>. Estima-se que menos de 5% da dose administrada pela via local são absorvidos e atinjam os tecidos intraoculares. Grande parte dessa dose é absorvida pela conjuntiva e pela mucosa nasal devido à drenagem pelos ductos lacrimais. A absorção conjuntival ocorre com maior facilidade devido a maior área de superfície da conjuntiva em relação à córnea, ao tecido ricamente vascularizado e com vasos linfáticos, que eliminam o fármaco para corrente sanguínea ou linfática. Essas características da conjuntiva favorece a perda do fármaco para via sistêmica, reduzindo a absorção e concentração do medicamento nas estruturas intraoculares<sup>6,22</sup>.

Outro fator limitante da administração tópica é o tempo de contato do fármaco com a mucosa ocular ser reduzido, devido à eliminação pelo sistema de drenagem nasolacrimal, e somente pequenas concentrações do fármaco atingirem o vítreo, coróide e retina<sup>7</sup>.

### *2.2.3. Via periocular*

A via periocular é mais utilizada no tratamento de afecções do segmento posterior do olho pelas vias subconjuntival, subtenoniana e subretiniana. Normalmente são realizadas com paciente sedado ou anestesiado<sup>7</sup>.

A via de aplicação subconjuntival é muito utilizada, devido a grande elasticidade da conjuntiva, permitindo armazenar volumes de fármacos até 0,5ml, e permite o tratamento tanto das afecções do segmento anterior como posterior. Esta via evita a transposição da barreira conjuntiva-córnea, porém o fármaco ainda precisa passar as barreiras metabólicas, dinâmicas e estáticas para atingir o segmento posterior do bulbo<sup>23</sup>. As principais complicações da administração de medicamento nessas vias são os hematomas, granulomas, e a dificuldade em monitorar a quantidade de fármaco no segmento posterior<sup>7,9</sup>.

A esclera constitui o tecido de acesso dessa via, apresenta características positivas como sua grande área de superfície, alto grau de hidratação e fácil acesso favorecendo a administração de fármacos pela via periocular. A permeabilidade escleral está exponencialmente relacionada com o raio molecular do fármaco, assim a localização ideal para entrega efetiva está perto do equador 12-17 mm do limbo. A hidrofobia da droga afeta a permeabilidade escleral, fármacos muito lipofílicos apresentam menor permeabilidade, fármacos hidrofílicos difundem melhor pelos poros da matriz de colágeno (proteoglicana) que formam a esclera. Compostos carregados negativamente apresentam maior permeabilidade devido a matriz proteoglicana ter carga negativa<sup>8</sup>. Os principais riscos das aplicações esclerais estão relacionados com formação de granulomas, hematomas, à fibrose dos músculos extraoculares, perfurações do bulbo e endoftalmite, e não permitir o controle da concentração do

medicamento que será absorvido no humor vítreo<sup>7,9</sup>.

#### *2.2.4. Via intraocular*

A via intraocular ocorre pelo acesso das câmaras vítrea, posterior e anterior. A utilização da via intravítrea minimiza a ocorrência de efeitos sistêmicos adversos, visa manutenção de níveis terapêuticos adequados no segmento posterior, tem sido a via de escolha para tratamento de diversas doenças oculares como glaucoma, retinopatia diabética, doença macular entre outras na medicina<sup>7</sup>. Em estudo realizado com aplicação de triancinolona na dose de 4mg pela via intravítrea para tratamento de doenças proliferativas e edematosas, verificou-se o efeito anti-inflamatório do fármaco por uma média de 21 dias<sup>10</sup>. Porém, no momento da aplicação algumas complicações podem ocorrer, como o descolamento retiniano, a hemorragia focal, a endoftalmite e a catarata que comprometem a acuidade visual do paciente. Outra desvantagem dessa via é a circulação sanguínea da coroide, que apresenta alto fluxo sanguíneo, promovendo uma redução nas concentrações do fármaco a níveis subterapêuticos em pequenos intervalos de tempo<sup>10,24</sup>.

Quando o fármaco é aplicado na câmara anterior tem uma ação local eficaz com baixos efeitos sistêmicos, porém o paciente tem que está anestesiado, e a produção e drenagem do humor aquoso de forma permanente reduzem o tempo de permanência da medicação no local<sup>16</sup>. A literatura relata o uso da via intracameral no tratamento de diversas oftalmopatias e no pós-operatório de cirurgias como a catarata, a via permite a aplicação de várias classes farmacológicas como analgésicos, anestésicos, ativadores de plasminogênio tecidual e anti-inflamatórios<sup>25</sup>.

Na medicina veterinária foi descrito o uso da via intracameral para aplicação de ativadores de plasminogênio tecidual como coadjuvante no tratamento cirúrgico da fotocoagulação a laser no controle do glaucoma em cães<sup>26</sup>. Relatado também a aplicação de antibiótico pela via intracameral como uma revolução no controle das endoftalmites no pós-operatório da cirurgia catarata, pela ação local de manter a câmara anterior estéril, e na possibilidade da suspensão da aplicação local dos colírios de antibióticos, facilitando a adesão ao tratamento dos pacientes<sup>27</sup>.

A renovação constante do humor aquoso é uma limitação a ser considerado para permanência das medicações a médio e longo prazo na câmara anterior. O humor é produzido pelo corpo ciliar e drenado pela malha trabecular promovendo uma dinâmica permanente, chegando a ter uma renovação média de até cinco ml a cada 24 horas, em humanos, coelhos e cães<sup>28</sup>.

Uma alternativa para amenizar as desvantagens das aplicações intracamerais seria as formulações farmacológicas que permitem uma liberação controlada do princípio ativo como a nanotecnologia, visando prolongar a permanência e

concentração do fármaco no local específico e evitando os efeitos colaterais sistêmicos. Os sistemas de liberação controlada reduzem a frequência das aplicações intraoculares, proporcionando conforto ao paciente e reduz as complicações associadas às várias aplicações intracamerais<sup>4,5,11</sup>.

Na tabela 1 ressaltam-se as vias de administração ocular, com suas respectivas vantagens e desvantagens.

Via administração ocular	Vantagens	Desvantagens
Sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- não invasiva</li> <li>- não atravessa as barreiras mecânicas e químicas da córnea e conjuntiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- várias aplicações = manter concentração fármaco</li> <li>- efeitos colaterais sistêmicos</li> <li>- atravessar a BHA e BHR</li> </ul>
Local	<ul style="list-style-type: none"> <li>- facilidade e comodidade</li> <li>- afecções segmento anterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- efeitos adversos sistêmicos</li> <li>- atravessar barreiras mecânicas e químicas da córnea, BHA e BHR</li> <li>- menor tempo contato e superfície = baixa absorção</li> <li>- baixa disponibilidade dos fármacos</li> </ul>
Periocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- afecções segmento posterior</li> <li>- evita barreira mecânica e química da córnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- paciente sedado ou anestesiado</li> <li>- atravessar BHA e BHR</li> <li>- complicações: granuloma, hematoma, perfurações oculares e dor</li> </ul>
Intraocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alta concentração fármaco intracameral</li> <li>- baixos efeitos colaterais sistêmicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fluxo de renovação do HÁ</li> <li>- Fluxo sanguíneo coroide alto = fármaco sistêmico</li> <li>- complicações: descolamento retiniano, hemorragia, endoftalmite e catarata</li> </ul>

### 2.3. Sistema de liberação modificada

Os sistemas de liberação modificada são desenvolvidos para ter o melhor aproveitamento do fármaco quando comparado aos sistemas convencionais. Objetiva manter a concentração adequada do fármaco no local pretendido, melhor biodistribuição e biodisponibilidade. Podendo alterar a velocidade de liberação, tempo de ação e perfil farmacocinético do fármaco. Esse objetivo pode ser atingido pelo aumento da penetração do medicamento nas estruturas anatômicas do bulbo ocular ou pelo maior tempo de contato do fármaco na superfície ocular<sup>11</sup>.

Dessa forma a distribuição do fármaco deixa de ser influenciada pelas características físico-químicas da molécula, e depende das propriedades e características do sistema de veiculação. A formulação do sistema de liberação controlada leva em consideração as propriedades do fármaco utilizado e principalmente o objetivo terapêutico<sup>29</sup>.

### 2.3.1 Características

Os sistemas carreadores de fármacos são baseados em diversas estruturas como vesículas lipídicas (lipossomas), sistemas poliméricos (nanocápsulas, nanopartículas e micelas), dendrímeros, nanotubos, partículas lipídicas sólidas, etc. Esses sistemas particulados têm como vantagens sua inércia fisiológica, atoxicidade e biocompatibilidade<sup>4,5</sup>.

Os sistemas de liberação modificada desenvolvidos para a via ocular visam obter uma liberação controlada do fármaco e proporcionar uma atividade terapêutica prolongada. Para que isso ocorra, as partículas devem permanecer retidas nas câmaras, e o fármaco encapsulado ser liberado em uma velocidade apropriada, obedecendo a um regime terapêutico de uma a duas aplicações diárias. Para aumentar a retenção das partículas intraocular os sistemas desenvolvidos tem que apresentar materiais bioadesivos, mucoadesivos o que permite aumentar o tempo do fármaco em contato com as estruturas intraoculares e diminuem sua eliminação em relação às soluções aquosas convencionais<sup>12</sup>.

O tamanho da partícula classifica o sistema em micro ou nanométrico. Ou seja, partículas com tamanho superior a 1  $\mu\text{m}$  são denominadas micropartículas, e nanopartículas com tamanho inferior a 1  $\mu\text{m}$ . Figura 3. A estrutura de liberação do sistema pode ser de dois tipos: matriciais ou monolíticos, representados pelas micro ou nanoesferas, e reservatórios como as micro ou nanocápsulas. No sistema matricial o fármaco fica disperso na matriz polimérica, a liberação ocorre pela difusão dos poros da matriz pela degradação do polímero. No sistema reservatório o fármaco fica envolto por uma membrana polimérica, ou seja, fica retido dentro de uma cavidade, que controla a sua liberação<sup>13</sup>. Figura 4

O desenvolvimento de micro e nanopartículas objetivam-se a obtenção de formulações injetáveis, com características de longa ação e atuar em tecidos específicos ou células alvo. Ambos os sistemas permitem o transporte de fármacos de diferente natureza, tanto lipofílica quanto hidrófila, exibindo estabilidade in vitro e in vivo<sup>14</sup>. As características físico-químicas, o tamanho e carga das partículas do sistema são influenciados pelos materiais utilizados e os vários métodos de preparação. Já a distribuição dos fármacos no tratamento das afecções oftalmológicas é influenciada pela biocompatibilidade e biodisponibilidade do fármaco, tamanho da partícula e a baixa irritabilidade e toxicidade do sistema<sup>30</sup>.

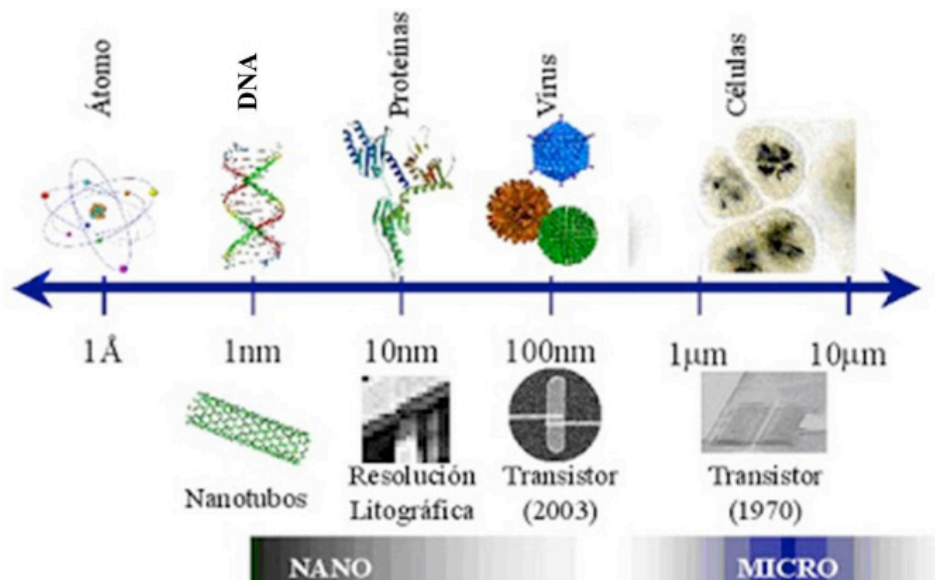


Figura 3 – Representação da escala nanométrica. Observa-se o intervalo de caracterização de uma partícula como micro no intervalo  $1\mu\text{m}$ -  $10\mu\text{m}$ , e nanopartículas no intervalo de  $1\text{nm}$ -  $1\mu\text{m}$ .

Fonte: [www. http://lonano.blogspot.com.br/2010/01/definicion-y-caracteristicas-escala.html](http://lonano.blogspot.com.br/2010/01/definicion-y-caracteristicas-escala.html).

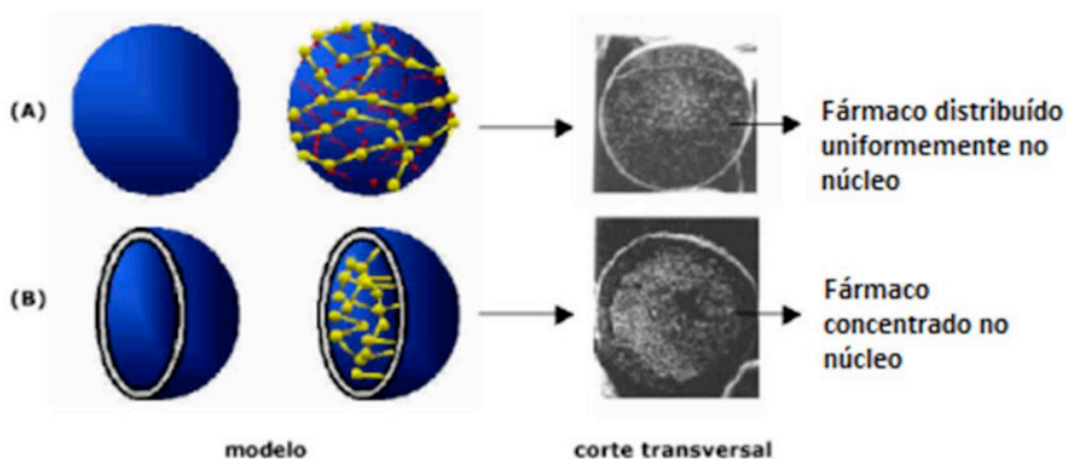


Figura 4 – Esquema ilustrativo dos sistemas poliméricos de liberação modificada de fármacos matricial e reservatório. A- Representa o sistema matricial – com a esfera, na qual o fármaco fica distribuído de forma uniforme em toda a sua estrutura, B- representa o sistema reservatório – cápsula na qual o fármaco fica concentrado na região central, no núcleo do envoltório.

Fonte: <http://nanomedicina.webnode.pt/nanotecnologia-e-medicina/farmacologia/>

### 2.3.2 Tipos de polímeros

Os polímeros que são usados para formar os sistemas de transporte modificado, podem ser biodegradáveis ou não-biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis são os mais utilizados no desenvolvimento de sistemas oftalmológicos, devido sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. Ou seja, as cadeias dos polímeros são hidrolisadas em metabólitos naturais como os ácidos láctico e glicólico, que são eliminados pelo ciclo celular de Krebs sem apresentar toxicidade celular. A composição do polímero e seu peso molecular interferem no tempo de degradação, podendo variar de meses a anos<sup>31,32</sup>.



Os principais polímeros estudados no desenvolvimento de micro e nanopartículas desse grupo são a albumina, a quitosana, o ácido hialurônico, a gelatina, os polianidridos, os poliortoésteres e os poliésteres como a poli ( $\epsilon$ -caprolactona) – PCL, poliácido láctico (PLA) e os vários copolímeros do poli (ácido láctico-co-glicólico) – PLGA. Os poliésteres descritos acima são empregados com frequência em sistema microestruturados para aplicação intravítrea, de várias classes farmacológicas como o ácido retinóico<sup>33</sup>, ganciclovir<sup>31,32</sup>, 5- fluorouracila<sup>34</sup> e fluoresceína<sup>35</sup>. Nesses trabalhos verificou-se resultados de liberação dos fármacos durante duas a oito semanas.

Os polímeros de quitosana e ácido hialurônico são materiais muito usados nas formulações oftalmológicas, pelas características mucoadesivas, biodegradável, propriedades cicatrizantes e antimicrobianas, e atoxicidade<sup>36</sup>.

Os polímeros não-biodegradáveis utilizados na composição de sistema de liberação modificada são os derivados de silicones, celulose, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidona e copolímeros dos óxidos de propileno e etileno. Têm como característica uma taxa de liberação constante, porém necessitam ser removidos posteriormente. Os polímeros mais aplicados no tratamento de afecções oculares descrito em estudos são acetato de etileno vinil – EVA e o álcool polivinílico – PVA, na composição de implantes intraoculares<sup>9</sup>.

### *2.3.3 Tipos de partículas poliméricas*

#### *2.3.3.1 Esferas*

As esferas são sistemas matriciais, nos quais o fármaco fica disperso, de forma uniforme em uma matriz polimérica, tendo sua liberação controlada pelo processo de difusão. As partículas podem ter tamanho micro ou nanométrico e formam transportadores coloidais, que facilitam a administração por meio de injeções, evitando complicações relacionadas aos procedimentos de aplicações de implantes<sup>15</sup>.

O estudo relatou a formulação de sistema microestruturado com o maleato de timolol em microesferas de PLGA e PLA (mistura 50:50), para tratamento de glaucoma pela via tópica com uso de colírio. Os resultados demonstraram sucesso na liberação prolongada do maleato de timolol por mais de 107 dias, sem assim uma alternativa aos colírios convencionais<sup>37</sup>.

Formulações de liberação controlada foram desenvolvidas visando tratamento do glaucoma com a administração subconjuntival. O estudo relatou que a liberação controlada de fármacos como pilocarpina e os inibidores da anidrase carbônica, apresentou baixa de interação fármaco polímero, sendo necessário novos estudo com outras formulações para contornar o problema<sup>38</sup>.

As microesferas podem ser administradas pela via intravítrea, com liberação

de alguns fármacos por longos períodos e estudos comprovam que esses sistemas apresentaram biocompatibilidade com os tecidos oculares<sup>9,14</sup>. No mercado já existe um produto com microesferas composto de PLGA contendo triancinolona para aplicação intravítrea. É utilizado para tratamento de várias alterações do segmento posterior como edema macular, retinopatia diabética, uveíte, traumas e cirurgia intraocular. Em um estudo realizado com nove pacientes que receberam a aplicação intravítrea desse medicamento, os pacientes apresentaram boa tolerância ao sistema, com efeito terapêutico quatro vezes maiores que o fármaco convencional, sem complicações adversas secundárias<sup>39</sup>.

Algumas limitações quanto ao uso dos sistemas com microesferas foram relatadas, como a deficiência visual do paciente, devido os sistemas apresentarem coloração leitosa, e as partículas ficarem em suspensão na câmara vítrea. E a baixa concentração de fármaco no sistema, o que pode requerer novas aplicações intraoculares em intervalos semanais ou mensais, podendo gerar incomodo e complicações aos pacientes<sup>9,14</sup>.

Na tabela 2 são apresentados diversos estudos que foram realizados utilizando micro e nanoesferas para administração ocular. Os estudos de forma geral demonstraram que os sistemas de liberação controlada melhoram a biodisponibilidade dos fármacos avaliados.

<b>Fármaco utilização terapêutica</b>	<b>Composição</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Ref.</b>
Aciclovir – tratamento de infecções pelo herpes vírus	P o l i - e t i l - c i a n o a c r i l a t o + P E G	Sistêmica	O sistema de nanoesfera aumentou em 25 vezes a concentração de aciclovir no humor aquoso com boa tolerância ocular.	41
Betametasona – anti-inflamatório	P o l i - á c i d o l á c t i c o	Sistêmica Intravenoso	Estudo demonstrou que sistema controla a inflamação intraocular quando administrado em paciente com uveo-retinite autoimune.	42
Ciclosporina A – imunomodulador	Quitossana	Local Colírio In vitro In vivo	In vitro – liberação rápida na primeira hora. In vivo – aumento na concentração intraocular.	43
Ciclosporina A – imunomodulador	Á c i d o h i a l u r ô n i c o	Local Colírio In vitro	Aumento a concentração na córnea quando comparado ao sistema com óleo de rícino e PCL	44
Celecoxibe – anti-inflamatório	PLGA + PEG	Subconjuntival	Alta capacidade de concentração do fármaco no sistema, com controle do dano oxidativo na retina causado pelo diabetes.	45
Dexametasona – anti-inflamatório	PLGA	In vitro In vivo	In vitro – o fármaco apresentou liberação controlada com controle da neovascularização retina, e resposta inflamatória.	46

Ganciclovir – tratamento de infecções pelo herpes vírus	Albumina	Ensaio de tolerância	Sem alterações na retina – boa tolerância	47
Pilocarpina – controle da pressão intraocular	Albumina	Local Suspensão	Apresentou alta taxa de encapsulação 82%, e controle da pressão intraocular em coelhos, mantendo miose, nos animais com doenças de neovascularização da retina.	48
Vancomicina – antibiótico	PLGA	In vivo In vitro Local Spray	Fármaco com alta taxa de encapsulamento (84,2-99,5%) aumentou em duas vezes a concentração do fármaco no humor aquoso de coelhos.	49
Gatifloxacina – antibiótico	Quitosana	In vitro Bioadesivo Local	In vitro – estudo demonstrou liberação rápida na primeira hora, e gradativo nas outras 24 horas.	50

Adaptado de Telpall 2013<sup>40</sup>.

Pode-se observar que componentes e métodos de execução dos sistemas de liberação controlada afetam o tamanho da partícula, a carga e a eficácia de encapsulamento dos fármacos. No estudo realizado com a pilocarpina verificou-se alta de encapsulação, e conseqüente melhora na biodisponibilidade do fármaco para estruturas oculares em coelhos. Caracterizando uma melhor resposta terapêutica e controle da pressão intraocular nesses animais no controle do glaucoma<sup>48</sup>.

Os sistemas de microesferas formulados com quitosana apresentaram características mucoadesivas, e capacidade de encapsular fármacos de classe farmacológicas diversas como antibióticos e imunomodulador. Essas características contribuíram para aumentar o tempo de contato do fármaco com as estruturas oculares, favorecendo maior biodisponibilidade do medicamento, liberação controlada e aumento na concentração do fármaco intraocular<sup>44,50</sup>.

Dessa forma, os sistemas de liberação controlada formados pelas esferas demonstraram ser uma alternativa para solucionar o fornecimento de fármacos para o tratamento de afecções oftalmológicas. Foi relatado na literatura que essas partículas são capazes de contornar os principais problemas das drogas convencionais, como a baixa biodisponibilidade e absorção, devido às barreiras oculares o pouco tempo de contato do fármaco com as estruturas oculares. Assim as micro e nanoesferas são opções promissoras nos protocolos oftalmológicos<sup>40</sup>.

### 2.3.3.2. Cápsulas

Nas cápsulas o fármaco fica dissolvido, em suspensão ou puro no centro da estrutura, recoberto por uma camada polimérica, responsável pela estrutura do reservatório, podem ser formadas por líquido, sólido ou semi-sólido. O fármaco é

liberado pelo processo de difusão, havendo distribuição do fármaco entre a membrana polimérica e o meio<sup>15,51</sup>.

Os sistemas de micro e nanopartículas formado pelas cápsulas apresentam algumas vantagens, quando comparado ao sistema matricial. Oferece maior proteção ao fármaco contra sua transformação em forma iônica, melhora a difusão do fármaco no núcleo oleoso e reduz os efeitos colaterais, como os cardiovasculares associados às terapias com antiglaucomatosos<sup>51</sup>.

Essas descobertas estimularam os estudos na área da oftalmologia e o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada utilizando os polímeros, como a PCL. Como exemplo e estudo realizado com ratos, avaliando a penetração corneana do sistema de nanocápsulas feitas com PCL e ciclosporina A. Verificou-se maior concentração do fármaco nas estruturas intraoculares e redução dos efeitos sistêmicos como nefrotoxicidade, hipertensão e hepatotoxicidade, após a administração sistêmica e local das nanocápsulas<sup>52</sup>.

Outro estudo avaliou a ciclosporina A, um imunomodulador, que atua no tratamento da ceratoconjuntivite seca, em um sistema de nanopartículas de PLGA e PLGA com Eudragit revestidas por carbopot. A emulsão foi aplicada pela via local, o sistema apresentou alto grau de encapsulamento do fármaco de 83-95%, com liberação bifásica, sendo rápida no início e lenta nas 24 horas seguintes. Conseqüentemente, o sistema favoreceu maior retenção e biodisponibilidade da ciclosporina A nas estruturas ocular<sup>53</sup>.

A utilização do sistema de liberação controlada veiculada com polímero PLGA é descrita em estudo com esparfloxacina, um antibiótico, usado para tratamento de conjuntivite bacteriana, na apresentação de colírio para aplicação tópica. Relatou que a formulação do sistema nanoestruturado garantiu uma liberação prolongada, por um período de 24 horas, superior a do fármaco convencional. Sendo assim, uma opção viável para o tratamento dessa afecção reduzindo a quantidade de aplicações do medicamento<sup>53, 54</sup>.

Outro estudo relata a avaliação do sistema de microcápsula de PLA com moléculas de TG-0054 um antiangiogênico, em ensaios clínicos de fase II. O sistema foi aplicado pela via intravítrea, com objetivo ser liberação prolongada de 3 a 6 meses, sendo assim uma promissora alternativa no tratamento de afecções oftalmológicas que cursam com distúrbios de neovascularização no segmento posterior<sup>55</sup>.

Os sistemas polímeros de PCL e PLA, revestido com quitosana, apresentaram maior permeação corneana de fármacos como timolol e indometacina, devidos às propriedades mucoadesivas do componente. Os sistemas com indometacina e quitosana, associada à ciclodextrina e alginato apresentaram melhor entrega de fármacos<sup>55</sup>.

O polímero PCL também foi descrito em estudo com a prednisolona para

aplicação local, no controle da inflamação intraocular em coelhos. A avaliação foi realizada in vitro verificando os testes de irritabilidade em ovos de galinha embrionados, pela membrana corioalantoide e citotoxicidade em células epiteliais corneanas de coelhos. A taxa de encapsulamento da prednisolona foi de 50%, e a liberação controlada ocorreu por cinco horas. A formulação foi considerada não irritante e não citotóxica, sendo adequada para o controle da inflamação intraocular<sup>56</sup>.

Na tabela 3 são apresentados alguns estudos que foram realizados utilizando nanocápsulas para administração ocular. Os estudos de forma geral demonstraram que os sistemas de liberação controlada melhoram a biodisponibilidade dos fármacos avaliados.

<b>Fármaco utilização terapêutica</b>	<b>Composição</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Ref.</b>
Indometacina - anti-inflamatório	PCL	Local Emulsão	Alto da concentração do fármaco nas estruturas oculares da córnea, humor aquoso e corpo ciliar.	58
Indometacina - anti-inflamatório	Quitosana	Local – colírio Úlcera corneana coelho	Melhor regeneração tecidual, e incremento na concentração do fármaco na córnea, humor aquoso.	59
Flurbiprofeno – anti-inflamatório	Quitosana	Local Coelhos	Aumento da concentração do fármaco no humor aquoso e córnea, boa tolerância do sistema.	60
Ciclosporina – imunomodulador	PCL	Local Coelhos	Aumento da concentração do fármaco na córnea.	58
Ciclosporina – imunomodulador	HA + PCL	Local Coelhos	Aumento da concentração do fármaco na córnea, humor aquoso e corpo ciliar.	61
Ciclosporina – imunomodulador	PEG + SA	Sistêmico Coelhos	Boa tolerância do sistema, incremento da concentração do fármaco na conjuntiva, córnea, HA, íris e corpo ciliar.	61
Ciclosporina – imunomodulador	PEG	Local Coelhos	Apresentou concentrações semelhantes ao Restasis (produto comercial), com boa tolerância ao sistema.	62
Metipranolol – antiglaucomatoso	PCL	Local Coelhos com PIO normal	Incremento na resposta terapêutica e manutenção da PIO dentro dos padrões da normalidade.	63

Adaptado: Reimondez-Troitino 2015<sup>57</sup>.

As micro ou nanocápsulas são opções versáteis para veiculação de diversas classes farmacológicas, melhorando a concentração dos fármacos nas estruturas oculares, e conseqüentemente melhores respostas terapêuticas<sup>57</sup>.



### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento das afecções oftalmológicas apresenta um grande desafio terapêutico, devido às barreiras anatômicas do bulbo ocular, a baixa biodisponibilidade dos fármacos e a necessidade de numerosas aplicações. A anatomia ocular com as barreiras hematoaquosa, hematorretiniana, o filme lacrimal e o aparato de drenagem dificultam o contato, tempo de permanência e absorção dos fármacos oculares. Além disso, as formulações terapêuticas convencionais apresentam baixa estabilidade e biodisponibilidade dos fármacos mais utilizados.

Frente essas limitações os sistemas de liberação controlada são uma opção terapêutica, aumenta a biodisponibilidade do fármaco, permitir maior tempo de contato com as estruturas oculares, fornecer proteção e mucoadesão aos fatores mecânicos e químicos da lágrima, e apresenta liberação prolongada do fármaco no local específico. Esses sistemas de carreadores são versáteis e podem ser aplicados pelas diversas vias de administração oftalmológica, sistêmica, local, periocular e intraocular. A via local, com uso de colírios, é a mais explorada para o tratamento das afecções do segmento anterior, devido à facilidade e comodidade de aplicação.

Os sistemas poliméricos são muito estudados nas administrações ocular, devido suas características de melhoria na farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos. Os sistemas podem ter características matriciais ou de reservatório, e são representados respectivamente pelas esferas ou cápsulas. O tamanho das partículas segue uma escala nanométrica, na qual são consideradas micro partículas com tamanho superior a 1  $\mu\text{m}$  e nanopartículas com tamanho inferior a 1  $\mu\text{m}$ . Esses sistemas tem características coloidais que facilitam sua aplicação nas diversas vias oculares por meio de injeção.

Observa-se em vários estudos que os sistemas de liberação controlada formados por esferas ou cápsula, em escala micro ou nanopartículas, melhoram a entrega do fármaco, matem concentração terapêutica no tecido específico por maior tempo, em relação aos sistemas convencionais. E pode ser usados nos tratamentos de diversas oftalmopatias como uveítes, glaucoma, doenças da retina e em cirurgias intraoculares para o controle da inflamação pós-operatória.

Na medicina veterinária oftalmológica o estudo e uso da nanotecnologia são restritos na maioria das vezes aos modelos experimentais. Frente ao crescente número de pequenos animais nos lares brasileiros, e a preocupação dos seus tutores com a qualidade de vida dos mesmos, associada às rotinas sobrecarregadas vê-se necessário o desenvolvimento de medicações que possibilitam efeitos terapêuticos significativos com intervalo de tempo maiores permitindo assiduidade ao tratamento e controle das enfermidades.

## REFERÊNCIAS

1. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Deficiência visual e cegueira no mundo. CBO. 2015; 100-116.
2. Feitosa, F.L.F., *Semiologia Veterinária - A Arte do Diagnóstico*. 2 ed. São Paulo. Roca. 2008.
3. Gelatt KN. *Veterinary Ophthalmology*. 4 th ed. Iowa, USA. Blackwell Publishing; 2007.
4. Bezerra, A. Silva, V. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. RESMA. 2016; 3(2):1-12.
5. Gordon, A.T., ET AL., Introduction to Nanotechnology: Potential Applications in Physical Medicine and Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 3: 225-241.
6. Davies, M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000, 83(3):361-6.
7. Del Amo, E.M., Urtti, A. Current and future ophthalmic, drug delivery systems a shift to the posterior segment. *Drug Discor Today*. 2008, 13: 135-143.
8. Kuno, N. Fujii,S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers* 2011; 3: 193-221.
9. Fialho, S.L., Rego, M.G.B., Cardillo, J.A., Siqueira, R.C., Jorge, R., Cunha Júnior, A.S. Biodegradable implants for intraocular drug delivery. *Arq Bras Oftalmol*. 2003; 66:891-6.
10. Jonas, J.B., Kreissig, I., Degenring, R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2005, 24 (5): 587-611.
11. Ogura, Y. Drug delivery to the posterior segments of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001, 52 (1): 1-3.
12. Reús, M., Carmignan, F., Senna, E.L., Campos, A.M. Nanopartículas poliméricas na administração tópica ocular de fármacos. *Lat. Am. J. Pharm*. 2009, 28(1): 125-32.
13. Kimura, H., Ogura, Y. Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica*. 2001, 215(3):143-55.
14. Herrero-Vanrell, R., Refojo, M.F. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001, 52(1):5-16.
15. Behar-Cohen F. Systèmes de délivrance des médicaments pour le segment antérieur: bases fondamentales et applications cliniques. *J Fr Ophtalmol*. 2002, 25(5):537-44.
16. Yasukawa, T., Ogura, Y., Tabata, Y.; Kimura, H.; Wiedemann, P.; Honda Y. Drug delivery systems for vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2004, 23 (3): 253-281.
17. Gelatt KN. *Small Animal Ophthalmic Surgery : Practical techniques for the veterinarian*. In: Gelatt JP, editor. Butterworth ed 1, 2001. 286-334.
18. Hornof, M., Toropainen, E., Urtti, A. Cell culture models of the ocular barriers. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005, 60: 207-225.
19. Freddo, T. F. A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. *Prog Retin Eye Res* 2013, 32: 181–95.
20. Chang, J. N. Chapter 7 - Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery. *Handbook of non-invasive drug delivery systems*. 1 ed., Vitthal S. Kulkarni. 2010. P 165–192.

21. Guzman-Aranguéz, A., Colligris, B., & Pintor, J. Contact lenses: promising devices for ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013, 29(2): 189–99.
22. Karasulu, H.Y. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008, 5(1):119-35.
24. Kim, Y.-C., Chiang, B., Wu, X., & Prausnitz, M. R. Ocular delivery of macromolecules. *J Control Release.* 2014, 28(190):172-81.
25. Park, S.A., Park, Y.W., Son, W.G., Kim, T.H., Ahnj, J.S., Kim, S.E., et al. Evolution of the analgesic effect of intracameral lidocaine hydrochloride injection on intraoperative and postoperative pain in healthy dogs undergoing phacoemulsification. *Am J Vet Res.* 2010, 71(2): 216-222.
26. Sapienza, S.A. Wan der Woerdt, A. Combined transcleral doide laser cyclophotocoagulation and Ahmed gonoimplantation in dogs with primary glaucoma: 51 cases (1996-2004). *Vet Ophthalmol.* 2005, 8 (2) :121-7.
27. Gomes, R.L.R. Endoftalmite. Experiência com diferentes protocolos de preservação de infecção em procedimentos oftalmológicos. *Universo Visual.* 2015, 83.
28. Gwan, A. The rabbit in cataract / IOL Surgery. IN: Tsonis, P.A. *Animal models in eye research.* Elsevier, Dayton. 2008.
29. Moutinho, C., Matos, C. e Balcão, V. Development of innovative nanotechnology-based drug delivery systems for cancer therapy. *Rev Saude Publica.* 2007, 4: 94-104.
30. diebold 2010
31. Refojo MF, Herrero-Vanrell R. Sustained delivery of ganciclovir from biodegradable poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996, 37:18.
32. Herrero-Vanrell R, Barcia E, Negro S, Refojo MF. Development of ganciclovir microspheres from poly(DL-lactide-co-glycolide) acid for the treatment of AIDS related cytomegalovirus retinitis. *STP Pharma Sciences.* 1998, 8237-40.
33. Giordano GG, Refojo MF, Arroyo MH. Sustained delivery of retinoic acid from microspheres of biodegradable polymer in PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993, 34 (9): 2743-51.
34. Moritera, T., Ogura, Y., Honda, Y., Wada, R., Hyon, S.H., Ikada, Y. Microspheres of biodegradable polymers as a drug-delivery system in the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991, 32(6):1785-90.
35. Khoobehi, B., Stradtmann, M.O., Peyman, G.A., Aly, O.M. Clearance of sodium fluorescein incorporated into microspheres from the vitreous after intravitreal injection. *Ophthalmic Surg.* 1991, 22(3):175-80.
36. Ludwig, A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv.* 2005, 3;57(11):1595-639.
37. Bertram, J., Saluja, S. S., McKain, J. A., & Lavik, E. B. Sustained delivery of timolol maleate from poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic acid) microspheres for over 3 months. *J Microencapsul.* 2009, 26(1):18–26.
38. Namur, J. A., Cabral-Albuquerque, E. C., Quintilio, W., Santana, M. H., & Politi, M. . Poly-lactide-co-glycolide microparticle sizes: a rational factorial design and surface response analysis. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006, 8:2403–2407.
39. Cardillo 2006

40. Tejpal<sup>1</sup>, Y., Jat R.K. Microspheres as an ocular drug delivery system-a review. *J Drug Deliv.* 2013, 3(1): 114-123.
41. Fresta, M., Fontana, G., Bucolo, C., Cavallaro, G., Giammona, G., Puglisi, G. Ocular tolerability and in vivo bioavailability of poly(ethylene glycol) (PEG)-coated polyethyl-2-cyanoacrylate nanosphere-encapsulated acyclovir. *J Pharm Sci.* 2001, 90: 288-97.
42. Sakai 2006
43. Yenice, I., Mocan, M.C., Palaska, E., Bochot, A., Bilensoy, E., Vural, I., et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res.* 2008, 87:162-7.
44. De Campos, A.M., Sánchez, A., Alonso, M.J. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *Int J Pharm.* 2001, 224:159-68.
45. Ayalasonaua 2005
46. Xu 2007
47. Merodio, M., Espuelas, M.S., Mirshahi, M., Arnedo, A., Irache, J.M. Efficacy of ganciclovir-loaded nanoparticles in human cytomegalovirus (HCMV)-infected cells. *J Drug Target.* 2002, 10:231-8.
48. Rathod S. & Deshpande S.G., Albumin microspheres as an ocular delivery system for Pilocarpine Nitrate. *Indian J Pharm Sci.* 2008, 70 (2): 193-197.
49. Gavini, E., Chetoni, P., Cossu, M., Alvarez, M.G. Saettone MF, Giunchedi P. PLGA microspheres for the ocular delivery of a peptide drug, vancomycin using emulsification/spray-drying as the preparation method: in vitro/in vivo studies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003, 57: 207-12.
50. Mishra DN, Gilhotra RM. Design and characterization of bioadhesive in-situ gelling ocular insert of gatifloxacin sesquihydrate. *DARU* 2008, 16: 1-8.
51. Yellepeddi, V.K., Palakurthi, S. Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016, 32 (2).
52. Juberias, J.R., Calonge, M., Gomez, S., Lopez, M.I., Calvo, P., Herreras, J.M., and Alonso, M.J. Efficacy of topical cyclosporine-loaded nanocapsules on keratoplasty rejection in the rat. *Curr. Eye Res.* 1998, 17:39-46.
53. Gupta, H., Aqil, M., Khar, R. K., Ali, A., Bhatnagar, A., & Mittal, G. (2010). Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(2), 324-33.
54. Shelke, N.B., Kadam, R., Tyagi, P., Rao, V.R., Kompella, U.B. Intravitreal Poly(L-lactide) Microparticles Sustain Retinal and Choroidal Delivery of TG-0054, a Hydrophilic Drug Intended for Neovascular Diseases. *Drug Deliv Transl Res. Drug Deliv Transl Res.* 2011, 1(1): 76-90.
55. de la Fuente, M., Ravina, M., Paolicelli, P., Sanchez, A., Seijo, B., and Alonso, M.J. Chitosan-based nanostructures: a delivery platform for ocular therapeutics. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2010, 62:100-117.
56. Katzer<sup>1</sup>, T., Chaves, P. Bernardi, A.B., Adriana Pohlmann, A., Guterres, S. S., Beck, R. C. R. Prednisolone-loaded nanocapsules as ocular drug delivery system: development, in vitro drug release and eye toxicity.
57. Reimondez-Troitiño, S., Csaba, N., Alonso, M.J., de la Fuente, M. Nanotherapies for the treatment

of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015, 9: 279–293.

58. Calvo, P., Alonso, M.J., Vila-Jato, J.L., Robinson, J.R. Improved ocular bioavailability of indomethacin by novel ocular drug carriers, *J. Pharm. Pharmacol.* 1996, 48: 1147–1152.

Calvo, P., Sanchez, A., Martinez, J. Lopez, M.I., Calonge, M., Pastor, J.C., et al., Polyester nanocapsules as new topical ocular delivery systems for cyclosporin A, *Pharm. Res.* 1996, 13: 311–315.

59. Yamaguchi, M., Ueda, K., Isowaki, A., Ohtori, A., Takeuchi, H., Ohguro, N., et al., Mucoadhesive properties of chitosan-coated ophthalmic lipid emulsion containing indomethacin in tear fluid, *Biol. Pharm. Bull.* 2009, 32: 1266–1271.

60. Luo, Q., Zhao, J., Zhang, X., Pan, W. Nanostructured lipid carrier (NLC) coated with chitosan oligosaccharides and its potential use in ocular drug delivery system, *Int. J. Pharm.* 2011, 403: 185–191.

61. Shen, J., Deng, Y., Jin, X., Ping, Q., Su, Z., Li, L. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular drug delivery system for cyclosporine A: improving in vivo ocular distribution, *Int. J. Pharm.* 2010, 402: 248–253.

62. Khan, W., Aldouby, Y.H., Avramoff, A., Domb, A.J. Cyclosporin nanosphere formulation for ophthalmic administration, *Int. J. Pharm.* 2012, 437: 275–276.

63. Losa, C., Marchal-Heussler, L., Orallo, F., Vila Jato, J.L., Alonso, M.J. Design of new formulations for topical ocular administration: polymeric nanocapsules containing metipranolol, *Pharm. Res.* 1993, 10: 80–87.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHA	- Barreira hematoaquosa
BHR	- Barreira hematorretiniana
HA	- Humor aquoso
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCL	- Polímero poli ( $\epsilon$ -caprolactona)
PEG	- Polímero propilenoglicol
PIO	- Pressão intraocular
PLA	- Polímero poliácido láctico
PLGA	- Polímero poli (ácido láctico-co-glicólico)



## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Abordagem 5, 7, 8, 14, 17, 18, 19, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 83, 84, 94, 98, 122, 124, 155

Acidente vascular cerebral 99, 100, 101, 102, 104, 105, 201, 203, 207, 208

Agentes anestésicos 115, 117, 118, 119

Anemia falciforme 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105

Aplicativos para dispositivos móveis 121

Assistência de enfermagem 81, 85, 86, 89, 104

Atenção primária à saúde 41, 44, 47, 49, 77, 200, 207

### B

Bem-estar 12, 13, 16, 18, 20, 199

### C

Carcinoma broncogênico 91

Cegueira 132, 149, 156, 157

Combate ao vetor 70, 77

Controle 5, 10, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 44, 51, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 77, 78, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 119, 120, 125, 127, 128, 130, 138, 139, 144, 145, 147, 148, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 164, 172, 173, 174, 214, 216

Cura 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 63, 96, 103, 161, 164, 171

### D

Desenvolvimento ósseo 34, 35

Diagnóstico 3, 7, 29, 31, 41, 43, 44, 52, 54, 57, 65, 66, 69, 70, 73, 77, 78, 82, 92, 96, 105, 115, 118, 149, 157, 161, 164, 166, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 200, 214

Doença hereditária 100, 101, 115, 117

### E

Endocrinologia 106

Enfermagem em saúde comunitária 2

Epidemiologia 60, 62, 67, 75, 91, 170, 190

Espiritualidade 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

Esportes 35, 36, 39

### F

Fármacos 132, 133, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 164, 181, 210, 211, 215, 216

Fonoaudiologia 120, 121, 123, 124

## I

Intoxicação alimentar 22

## J

Jejum 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113

## L

Leishmaniose cutânea 69, 70, 72, 73, 75, 209, 210, 211, 212, 214, 216, 217

## M

Metabolismo basal 107

## N

Neoplasia pulmonária 91

## P

Pessoas em situação de rua 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11

Pré-eclâmpsia 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58

Prevenção 3, 8, 18, 25, 30, 37, 44, 53, 55, 57, 59, 60, 64, 67, 69, 88, 96, 100, 102, 103, 104, 155, 156, 158, 159, 160, 163, 171, 184, 188, 200, 207

Puberdade 35, 37

## R

Resgate aéreo 81, 83

## S

Salmonelose 22, 24, 29, 30

Saúde pública 6, 7, 9, 10, 11, 21, 22, 24, 25, 28, 30, 31, 41, 42, 43, 46, 48, 51, 56, 57, 59, 60, 62, 64, 67, 75, 94, 97, 98, 157, 162, 173, 189, 190, 195, 201, 207, 208, 213, 217

Síndrome hipermetabólica 115, 117

Surto alimentar 22, 26

## T

Tecnologia de Informação 121

Transmissão 25, 28, 30, 60, 64, 65, 66, 70, 73, 75, 78, 136, 167, 170, 172, 178, 216

Transporte de pacientes 81

Transtornos da comunicação 121

Tratamento 8, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 25, 49, 51, 54, 56, 58, 62, 65, 66, 69, 70, 73, 77, 78, 81, 86, 96, 100, 102, 103, 104, 105, 107, 110, 116, 118, 132, 133, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 148, 155, 158, 160, 161, 163, 164, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 184, 192, 193, 195, 196, 200, 201, 205, 207, 209, 210, 212, 214, 215, 216, 217

## U

Uso de substâncias 2

## V

Vias de administração 132, 133, 136, 137, 140, 148

Vigilância em saúde 31, 60, 64, 67, 68, 76, 78, 172

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**