

Aplicações oftalmológicas do ácido hialurônico

Use of hyaluronic acid in Ophthalmology

Eugênio Santana de Figueirêdo¹

André Casimiro de Macedo²

Priscila Fechine Ribeiro de Figueirêdo³

Régis Santana de Figueirêdo⁴

RESUMO

O ácido hialurônico é um polissacarídeo da família dos glicosaminoglicanos e está presente nos tecidos conjuntivos dos mamíferos. No olho, pode ser encontrado na córnea, na esclera e, principalmente, no humor vítreo. Atualmente, vem sendo empregado em várias especialidades médicas, incluindo a oftalmologia. O objetivo desse artigo é demonstrar as diversas aplicações oftalmológicas atuais e futuras dessa substância.

Descritores: Ácido hialurônico/análogos & derivados; Ácido hialurônico/uso terapêutico; Corpo vítreo/fisiologia; Extração de catarata/métodos; Córnea/lesões

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico: estrutura e propriedades

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo linear de alta massa molar pertencente à família dos glicosaminoglicanos e é composto por unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc) unidas alternadamente por ligações $\beta(1\rightarrow3)$ e $\beta(1\rightarrow4)$ ⁽¹⁾ (Figura 1).

O AH está presente nos tecidos conjuntivos de mamíferos, preenchendo assim espaços intercelulares. Suas funções estão ligadas à flexibilidade e manutenção da estrutura dos tecidos. No ser humano, este mucopolissacarídeo está presente no líquido sinovial, na pele, nos tendões, no olho e no cordão umbilical⁽²⁾.

Na pele, bem como nas cartilagens, a função do AH é ligar-se à água, mantendo a tonicidade e a elasticidade desses tecidos. No líquido sinovial, sua função básica é o de manter um suporte protetivo e lubrificante para as células das articulações⁽³⁾. No olho, funciona como componente natural dos tecidos oculares, tais como córnea, esclera e corpo vítreo⁽⁴⁾.

Em condições fisiológicas, o AH apresenta-se carregado negativamente. Soluções de AH apresentam propriedades viscoelásticas, e a base biofísica de seu comportamento *não-ideal* tem sido fonte de muito estudo. Em soluções concentradas, os segmentos rígidos e enrolados mostram-se interligados e formam soluções viscoelásticas. A presença de segmentos conectados pode levar à formação de uma rede e, conseqüentemente, à formação de géis⁽⁵⁾.

Dessa forma, as interações entre as moléculas da água e os grupos carboxila e N-acetila conferem ao polímero a capacidade de retenção de água e certa rigidez conformacional, limitando a sua flexibilidade⁽⁵⁾.

O AH exerce funções biológicas ligadas às suas propriedades viscoelásticas⁽³⁾. Isto significa que os compartimentos que contêm estes fluidos podem absorver energia envolvida em impactos mecânicos pela elasticidade ou dissipá-la pelo fluxo viscoso. Essa característica de comportamento misto entre um corpo elástico ou um fluido viscoso é que torna o AH um polímero do tipo líquido super-elástico e o torna interessante para utilização médica.

Trabalho realizado em conjunto entre a Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ - Juazeiro do Norte (CE) e a Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

¹ Médico Oftalmologista, Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

² Engenheiro Químico, Mestre e Doutorando em Engenharia Química pela UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

³ Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ - Juazeiro do Norte (CE) - Brasil.

⁴ Médico Oftalmologista, Mestre e Doutorando em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) - Brasil. Professor da Disciplina de Oftalmologia da FMJ - Juazeiro do Norte (CE) - Brasil.

Endereço para correspondência: Eugênio Santana de Figueirêdo. Rua Eleutério Rodrigues, 201 - Apto. 22 - Campinas (SP) CEP 13073-066
E-mail: eugsantana@ig.com.br

Recebido para publicação em 02.08.2009
Aprovação em 20.09.2009

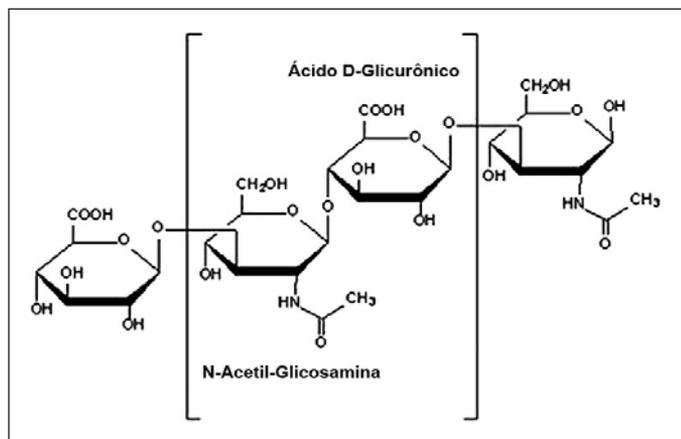


Figura 1 - Estrutura do ácido hialurônico

APLICAÇÕES MÉDICAS DE AH

O AH tem sido usado em diversas especialidades médicas, entre as quais dermatologia, ortopedia, otorrinolaringologia e oftalmologia⁽⁶⁾. Na dermatologia, o AH tem sido empregado no tratamento de úlceras crônicas de pele, acelerando a cicatrização dessas lesões. Em ortopedia, o AH vem sendo utilizado no preenchimento de articulações acometidas por osteoartrose e por artrite⁽⁶⁻⁸⁾. Em otorrinolaringologia, tem sido utilizado como adjuvante na cicatrização de perfurações timpânicas⁽⁸⁾.

Na oftalmologia, o uso de AH já é bem difundido como substância viscoelástica para utilização em cirurgias intraoculares, principalmente na cirurgia de catarata^(4,6). Entretanto, novas aplicações oftalmológicas têm sido propostas para esse mucopolissacarídeo⁽⁶⁾.

APLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DE AH

Cirurgias intraoculares

O AH vem sendo bastante utilizado como substância viscoelástica em cirurgias oftalmológicas, principalmente na extração de catarata, com objetivo de proteger o endotélio corneal^(4,6-8) e manter o espaço intraocular durante o procedimento, permitindo a realização das manobras necessárias para o bom andamento da cirurgia, incluindo o implante das lentes intraoculares (LIO)^(4,6-9). Com o advento da técnica de cirurgia de catarata por facoemulsificação, na qual o cristalino é fragmentado em pedaços menores através de ondas de ultrassom e aspirado por um sistema de irrigação-aspiração, a proteção endotelial por substâncias viscoelásticas, entre elas o AH, tornou-se ainda mais importante⁽⁹⁾.

Holzer et al., compararam a pressão intraocular (PIO) e a perda endotelial entre cinco substâncias viscoelásticas (hidroxipropil metilcelulose 2%, hialuronato de sódio 3% + sulfato de condroitina 4%, hialuronato de sódio 1,4%, hialuronato de sódio 2,3%) após facoemulsificação. A maior PIO depois de 4

horas da cirurgia e a menor perda endotelial após 90 dias foi com hialuronato de sódio (NaAH) 2,3%⁽¹⁰⁾.

Estudo randomizado de Waseem et al., comparou a PIO no pós-operatório de facoemulsificação após uso de NaAH 1,0% e de hidroxipropil metilcelulose (HPMC) 2%. Constatou-se que a PIO nos pacientes do grupo NaAH 1,0% foi significativamente maior que nos pacientes do grupo HPMC 2% no pós-operatório imediato, porém não houve diferença após 7 dias⁽¹¹⁾.

Recente estudo de Neumayer et al., avaliou diferença de resultados entre o uso de viscoelásticos à base de NaAH a 1,4% e a 1,0% em cirurgias de catarata. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas concentrações em relação à espessura central da córnea, densidade de células endoteliais e pressão intraocular (PIO) no pós-operatório⁽¹²⁾.

Outro uso inovador do AH em cirurgias oculares é como viscoanestésico. Bournas et al., compararam o uso de substância viscoelástica de NaAH 1,5% associada a lidocaína 1% com outra sem anestésico em cirurgias de facoemulsificação sob anestesia tópica. Observaram diminuição significativa das queixas de pacientes submetidos à facoemulsificação com anestesia tópica no grupo em que foi utilizada a combinação viscoanestésica⁽¹³⁾.

Desordens da superfície ocular

Tem sido proposto o uso de AH como lubrificante em diversos distúrbios da superfície ocular. Stuart, Linn em ensaio clínico duplo-cego, compararam o uso de um lubrificante contendo 0,1 % de NaAH com outro sem tal substância em pacientes com desordens da superfície ocular, especialmente naqueles com olho seco. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o “break up time” (BUT) dos dois grupos. Entretanto, o controle dos sintomas foi significativamente maior nos pacientes que usaram a solução contendo NaAH⁽¹⁴⁾.

Em estudo randomizado, duplo-cego cruzado, Condon et al., compararam eficácia e segurança da solução de NaAH 0,1% com a solução salina 0,9% em pacientes com olho seco grave. Concluíram que a primeira solução tem vantagens tanto na diminuição dos sintomas quanto no aspecto da superfície ocular ao exame oftalmológico⁽¹⁵⁾.

Aragona et al., estudaram os efeitos do tratamento de olho seco com soluções hipotônica e isotônica de NaAH 0,4%. Utilizaram como parâmetros de comparação os sintomas apresentados, BUT, escore de fluoresceína, escore de rosa bengala e citologia de impressão da conjuntiva. A solução hipotônica foi superior em todos os parâmetros, exceto no escore de fluoresceína⁽¹⁶⁾.

O uso de AH foi testado em usuários de lentes de contato rígidas com síndrome de 3h e 9h. Em estudo randomizado, duplo-cego, Itoi et al., compararam o uso de solução de NaAH 0,1% com lágrimas artificiais em pacientes com essas características. Não houve diferença em relação a sintomas entre os dois grupos, porém houve melhora do aspecto do exame à lâmpada de fenda no 1º grupo⁽¹⁷⁾.

O AH tem-se mostrado um importante adjuvante na cicatrização de danos ao epitélio corneal. Supõe-se que a interação do AH com a superfície corneal provocaria o aumento do número de receptores CD44, uma glicoproteína transmembrana envolvida na re-epitelização corneal⁽¹⁸⁾. Gomes et al., compararam o crescimento de células epiteliais humanas em três meios de cultura diferentes, um deles enriquecido com NaAH 0,6%. Houve maior aumento da migração celular no meio enriquecido com NaAH, fazendo-os concluir que NaAH exerce maior efeito na migração das células do epitélio corneal humano quando comparado com os outros meios de cultura estudados⁽¹⁸⁾.

Plástica ocular

O AH vem sendo utilizado em diversas situações no campo da plástica ocular. Em uma série de 5 pacientes (8 olhos) com idade média de 56 anos, Zamani et al., propuseram uso de gel de AH para tratamento de retração de pálpebra inferior. Obtiveram melhor fechamento palpebral e diminuição dos sintomas de ceratite de exposição nesses pacientes com poucos efeitos adversos⁽¹⁹⁾.

Em outra série de casos, Goldberg et al., realizaram injeções de AH gel para tratamento de retração de pálpebra inferior em 31 pacientes (65 injeções) com idade média de 58 anos. Houve diminuição dos sintomas de exposição ocular e decréscimo da necessidade do uso de lubrificantes na maioria dos pacientes, oferecendo vantagens em relação aos procedimentos cirúrgicos utilizados para esse tipo de afecção e poucos efeitos adversos. A duração do efeito das injeções de AH gel, nesse estudo, chegou a 6 meses na maior parte dos pacientes⁽²⁰⁾.

Substituto vítreo

Encontrar um substituto vítreo ideal, transparente e biocompatível, é um dos grandes desafios da pesquisa em oftalmologia⁽²¹⁾. Kummer et al., propuseram a síntese de um humor vítreo artificial a partir de Agar, NaAH e água deionizada. Entretanto, essa solução viscoelástica ainda não foi submetida a experimentos *in vitro* e *in vivo* que permitam conclusões sobre seu uso, apesar de possuir comportamento hidrodinâmico favorável à sua aplicação⁽²¹⁾.

Terapia gênica ocular

A terapia gênica é uma alternativa promissora para o tratamento de diversas afecções oculares. Entretanto, existe uma limitação das técnicas atuais quanto ao carreamento e à liberação de genes na superfície ocular. Tem-se investigado a eficácia da aplicação de AH como carreador de genes para córnea e conjuntiva. De la Fuente et al., estudaram o mecanismo de ação de nanopartículas de baixa citotoxicidade preparadas a partir de AH e de quitosana com essa finalidade. A interação do AH com o receptor CD44 parece exercer papel importante no fluxo de partículas para o meio intracelular, favorecendo o uso dessa substância para o carreamento de genes da superfície ocular para as células corneais e conjuntivais⁽²²⁾.

CONCLUSÕES

A aplicação de AH em oftalmologia tem se tornado cada vez mais abrangente nas diversas subespecialidades. A presente revisão evidenciou o uso ou as perspectivas de emprego dessa biomolécula em cirurgias de catarata, em doenças da superfície ocular, em plástica ocular, em retina cirúrgica e em genética ocular.

O conhecimento dessas aplicações pode permitir aos oftalmologistas o desenvolvimento de novos estudos e de novas técnicas para a utilização do AH na especialidade, podendo contribuir para a melhoria das abordagens terapêuticas vigentes no momento.

ABSTRACT

Hyaluronic acid is a polysaccharide of the glycosaminoglycan family present in mammal tissues. In the eye, it can be found in the cornea, the sclera and the vitreous humor. Currently, it has been employed in several medical specialties, including ophthalmology. The objective of this paper is to demonstrate the various current and future ophthalmic applications of this substance.

Keywords: Hyaluronic acid/analogues & derivatives; Hyaluronic Acid/therapeutic use; Vitreous Body/physiology; Cataract extraction/methods; Cornea/injuries

REFERÊNCIAS

1. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem.* 1934;107(3):629-34.
2. Weigel PH, Hascall VC, Tammi M. Hyaluronan synthases. *J Biol Chem.* 1997; 272(22):13997-4000.
3. Kim J, Yoo S, Oh DK, Kweon Y, Park D, Lee C, et al. Selection of a *Streptococcus equi* mutant and optimization of culture conditions for the production of high molecular weight hyaluronic acid. *Enzyme Microb Technol.* 1996;19(6): 440-5.
4. Belkin M, Savion N, Landshman N, inventors. Preparations for the treatment of eyes. United State Patent 5510329. 1996 April 23.
5. Hardingham T. Solution properties of hyaluronan. In: Garg, HG, Hales CA. Chemistry and biology of hyaluronan. Oxford: Elsevier; 2004. p.1-19.
6. Soll DB, inventor. Methods for reducing postoperative intraocular pressure. United State Patent 6745776. 2004 Jun 8.
7. Asari A, Miyauchi S. Medical application of Hyaluronan. Glycoforum [Internet] 2000. [cited 2009 Mai 31]. Available from: <http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA13/HA13E.html>.
8. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs.* 1994;47(3):536-66.
9. Christ FR, Zaleski ER, inventors. Methods for delivering viscoelastic material to an eye. United State Patent 6254587. 2001.
10. Holzer MP, Tetz MR, Auffarth GU, Welt R, Völcker HE. Effect of Healon5 and 4 other viscoelastic substances on intraocular pressure and endothelium after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(2):213-8. Comment in: *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(11):1711-2.
11. Waseem M, Rustam N, Qamar ul Islam. Intraocular pressure after phacoemulsification using hydroxypropyl methylcellulose and sodium hyaluronate as viscoelastics. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(1):42-5.
12. Neumayer T, Prinz A, Findl O. Effect of a new cohesive ophthalmic viscosur-

- gical device on corneal protection and intraocular pressure in small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(8):1362-6.
13. Bournas P, Condilis N, Lioumi D, Kanellas D, Syndikakis K, Vaikoussis E. The use of a new viscoelastic substance combined with anaesthetic in cataract surgery by phacoemulsification. *Ann Ital Chir.* 2005;76(4):383-8; discussion 388-9.
 14. Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol.* 1985;17(3):190-2.
 15. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(10):1121-4.
 16. Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(8):879-84.
 17. Itoi M, Kim O, Kimura T, Kanai A, Momose T, Kanki K, et al. Effect of sodium hyaluronate ophthalmic solution on peripheral staining of rigid contact lens wearers. *CLAO J.* 1995;21(4):261-4.
 18. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):821-5.
 19. Zamani M, Thyagarajan S, Olver JM. Functional use of hyaluronic acid gel in lower eyelid retraction. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(8):1157-9.
 20. Goldberg RA, Lee S, Jayasundera T, Tsirbas A, Douglas RS, McCann JD. Treatment of lower eyelid retraction by expansion of the lower eyelid with hyaluronic Acid gel. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007;23(5):343-8.
 21. Kummer MP, Abbott JJ, Dinser S, Nelson BJ. Artificial vitreous humor for in vitro experiments. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:6407-10.
 22. De la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ. Novel hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for ocular gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(5):2016-24.



XVII Simpósio Internacional de Atualização em Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo



18 e 19 de junho de 2010
São Paulo - SP

Informações:

site: www.oftalmosantacasa.com.br