

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARINA VIEGAS MOURA REZENDE RIBEIRO

**O USO DE COLÍRIOS LUBRIFICANTES SEM PRESERVATIVOS COMPARADO
AOS LUBRIFICANTES COM PRESERVATIVOS NO TRATAMENTO DO OLHO
SECO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Maceió – AL

2019

MARINA VIEGAS MOURA REZENDE RIBEIRO

**O USO DE COLÍRIOS LUBRIFICANTES SEM PRESERVATIVOS COMPARADO
AOS LUBRIFICANTES COM PRESERVATIVOS NO TRATAMENTO DO OLHO
SECO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas (Maceió/AL), como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

Coorientador: Prof. Dr. Fabiano Timbó Barbosa

Maceió - AL

2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 - 661

R484u Ribeiro, Marina Viegas Moura Rezende.
O uso de colírios lubrificantes sem preservativos comparado aos lubrificantes com preservativos no tratamento do olho seco : revisão sistemática com metanálise / Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro. – 2019.
183 f. : il. color.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

Coorientador: Fabiano Timbó Barbosa.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 101-140.

Apêndices: f. 141-181

Anexos: f. 182-183.

1. Síndromes do olho seco. 2. Lágrimas artificiais. 3. Colírios lubrificantes.
4. Ensaios clínicos – Revisão sistemática. I. Título.

CDU: 617.764.1



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

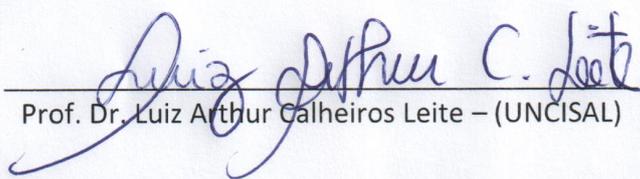
Folha de Aprovação

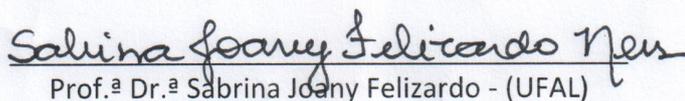
Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro

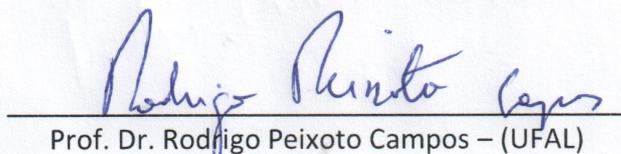
O uso de colírios lubrificantes sem preservativos comparado aos lubrificantes com preservativos no tratamento do olho seco: revisão sistemática com metanálise

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 1 de Julho de 2019.

Banca Examinadora


Prof. Dr. Luiz Arthur Calheiros Leite – (UNCISAL)


Prof.^a Dr.^a Sabrina Joany Felizardo - (UFAL)


Prof. Dr. Rodrigo Peixoto Campos – (UFAL)

RESUMO

Os lubrificantes oculares ou lágrimas artificiais são o tratamento convencional do olho seco. A maioria destes colírios precisam receber preservativos em sua composição para evitar contaminação microbiana. Em estudos *in vitro*, os preservativos podem causar irritação e citotoxicidade à superfície ocular, porém os colírios sem preservativos têm um custo elevado e são de difícil manuseio. São escassos na literatura os ensaios clínicos que comparem a efetividade e segurança entre o uso de lubrificantes com e sem preservativos no olho seco. Logo, o objetivo desta revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi avaliar a efetividade e segurança do uso de lubrificantes sem preservativos em comparação com lubrificantes com preservativos no tratamento do olho seco. Foram pesquisadas bases de dados online (LILACS, EMBASE, MEDLINE e CENTRAL) desde o início da base dados até abril de 2018; referências dos artigos incluídos também foram pesquisadas. A estratégia de busca usou os termos: *lubricants OR artificial tears OR artificial tears, lubricants AND dry eye OR dry eye syndrome OR syndromes, dry eye*. Dos 2040 resultados de busca eletrônica, 29 artigos completos foram recuperados, sendo 4 relevantes, os quais foram avaliados quanto à qualidade metodológica. Destes, o número de participantes variou de 15 a 76. Apenas um estudo teve mais itens com baixo risco de viés, enquanto os demais apresentaram risco indeterminado ou alto de viés. A metanálise foi possível para as seguintes variáveis: escore de desfecho dos sintomas por OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) (DPM = 0,37; IC 95%: -2,35 a 1,61; P = 0,72; I² = 0 %) , taxa de secreção lacrimal pelo teste de Schirmer (DPM= 0,12 IC 95%: -1,24 a 1,49; P = 0,86; I² = 0%) , taxa de evaporação lacrimal pelo teste TBUT (*Tear Break Up time*) (DPM=0,20, C 95%: -0,85 a 0,44; P = 0,54; I² = 0%), queimação , sensação de corpo estranho e fotofobia (DDR= 0,07, IC 95 %: -0,17 a 0,30; P = 0,59; I² = 89%), (DDR= 0,00, IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0,59; I² = 0%) e DDR=0,01, IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0, 0,62; I² = 0%) respectivamente. Não houve significância estatística entre os dois grupos com relação aos desfechos pesquisados e sem relato de efeitos adversos atribuídos às intervenções. Concluímos que não houve evidência suficiente de que colírios sem preservativos foram mais eficazes que os com preservativos, devido à baixa qualidade metodológica dos artigos selecionados.

Palavras-chave: olho seco, lágrimas artificiais, lubrificantes, conservantes/preservativos, revisão sistemática, metanálise.

ABSTRACT

Ocular lubricants or artificial tears are the conventional dry eye treatment. Most of these eye drops need to receive preservatives in their composition to prevent microbial contamination. In vitro studies, preservatives may cause eye surface irritation and cytotoxicity but the drops without preservatives are expensive and difficult to handle. There is a lack of clinical trials comparing effectiveness and safety between the use of artificial tears with and without preservatives on dry eye in the literature. Therefore, the objective of this systematic review of randomized clinical trials, was to evaluate the effectiveness and security of the use of artificial tears without preservatives compared to lubricants preserved in dry eye treatment at the Federal University of Alagoas. We searched databases online (LILACS, EMBASE, MEDLINE and CENTRAL) from the inception of the database until April 2018; references of the included articles were also searched. The search strategy used the terms: lubricants OR artificial tears OR artificial tears, lubricants AND dry eye OR dry eye syndrome OR syndromes, dry eye. From the 2040 electronic search results, 29 complete articles were retrieved, of which 4 were relevant, and evaluated in terms of methodological quality. Of these, the number of participants ranged from 15 to 76. Only one study had more items with low risk of bias, the others presented undetermined or high risk of bias. Meta-analysis was possible for the following variables: outcome score for OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) (mean difference = 0,37; CI 95%: -2,35 a 1,61; P = 0,72; I² = 0 %), tear secretion rate by Schirmer's test (mean difference= 0,12 CI 95%: -1,24 a 1,49; P = 0,86; I² = 0%), tear evaporation rate by TBUT test (*Tear Break Up time*) (mean difference=0,20, CI 95%: -0,85 a 0,44; P = 0,54; I² = 0%), burning, foreign body sensation and photophobia (mean difference= 0,07, IC 95 %: -0,17 a 0,30; P = 0,59; I² = 89%), (mean difference= 0,00, IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0,59; I² = 0%) and mean difference=0,01, IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0,62; I² = 0%) respectively; and there was no statistical significance between the two groups in outcomes and without reporting adverse effects attributed to the intervention or the control group. We concluded that there was insufficient evidence that preservative-free eye drops were more effective than preservatives because of poor methodological quality of selected papers.

Key words: dry eye, artificial tears, lubricants, preservatives, systematic review, meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação do olho seco pelo <i>National Industry Report</i> (NEI)	20
Figura 2 - Classificação do olho seco (DEWS)	20
Figura 3 - Classificação do olho seco (TFOS II/DEWS)	21
Figura 4 - Classificação de severidade do olho seco	35
Figura 5 – Teste de Schirmer	42
Quadro 1 - Algoritmo do tratamento do olho seco	52
Quadro 2 - Tipos de lubrificantes	63
Figura 6 - Etapas de execução da revisão sistemática	76
Figura 7 - Fluxograma dos artigos identificados e selecionados	84
Quadro 3 – Resumo da intervenção e grupo controle nos estudos selecionados	85
Figura 8 - Avaliação da qualidade metodológica por artigo	86
Figura 9 - Prevalência dos artigos quanto à qualidade metodológica	87
Figura 10 - Metanálise para o OSDI	87
Figura 11 - Metanálise para o TBUT	88
Figura 12 - Metanálise para os valores do Teste de Schirmer	88
Figura 13 - Metanálise para o sintoma “queimação”	89
Figura 14 - Metanálise para o sintoma “sensação de corpo estranho”	90
Figura 15 - Metanálise para o sintoma “fotofobia”	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico, do inglês, <i>Adenocorticotropic hormone</i>
Anti-SSA Ro	Auto anticorpos marcadores para doenças autoimunes
Anti-SSP/La	Auto anticorpos marcadores para doenças autoimunes
APC	Célula apresentadora de antígenos, do inglês, <i>Antigen-presenting cell</i>
ASGPR	Receptor de asialoglicoproteína, do inglês, <i>Asialoglycoprotein receptor</i>
BAK	Cloreto de benzalcônio, do inglês, <i>Benzalkonium Chloride</i>
BUT	Tempo de ruptura, do inglês, <i>Break Up Time</i>
CCP	Colírio de concentrado de plaquetas
CD4	Tipo de linfócito
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CLADE	Olho seco associado a lentes de contato, do inglês, <i>Contact Lens Associated Dry Eye</i>
CLEK	Colaboração Longitudinal da evolução do ceratocone, do inglês, <i>Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus</i>
CLIDE	Olho seco induzido por lentes de contato, do inglês, <i>Contact Lens Induced Dry Eye</i>
CMC	Carboximetilcelulose
CP	Concentrado de plaquetas
CVSS17	Escala de sintomas de visão no computador, do inglês, <i>Computer Vision Symptom Scale</i>
CXCR5	Receptor de citocina C-X-C 5, do inglês, <i>C-X-C chemokine receptor type 5</i>
DEWS	Grupo de estudo de Olho Seco, do inglês, <i>Dry eye workshop</i>
DEQ	Questionário do Olho Seco, do inglês, <i>Dry Eye Questionnaire</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ácido tetracético, do inglês, <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EMPRIN	Ativador de metaloproteinase.
FBUT	Tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína, do inglês, <i>Fluorescein Break Up Time</i>
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>

FSH	Hormônio folículo estimulante, do inglês, <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GH	Hormônio do crescimento, do inglês, <i>Growth Hormone</i>
HP	Hidroxipropil
HPMC	Hidroxipropil-metilcelulose
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida, do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	Antígeno do leucócito humano, do inglês, <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSD	Hidroxisteroide desidrogenase, do inglês, <i>Hydroxysteroid Dehydrogenase</i>
HTLV	Vírus linfotrófico da célula humana, do inglês, <i>Human T-cell Lymphotropic Virus</i>
ICAM	Molécula de adesão intracelular, do inglês, <i>Intercellular Adhesion Molecules</i>
IFN	Interferão, do inglês, <i>Interferon</i>
IgA	Imunoglobulina A
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1, do inglês, <i>Insulin-like growth factor</i>
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IRF5	Proteína reguladora do Interferon, fator 5, do inglês, <i>Interferon regulatory factor 5</i>
K1K1	Proteína da família <i>Kallikrein</i>
LAAD	Lacrimo-auriculo-dental-digital
LAIR	Receptor da imunoglobulina associada ao leucócito, do inglês, <i>Leucocyte-associated immunoglobulin like receptor</i>
LASIK	Laser local de keratomilesius, do inglês, <i>Laser In situ Keratomilesius</i>
LFA	Antígeno 1 associado a função linfocitária, do inglês, <i>Lymphocyte function-associated antigen-1</i>
LH	Hormônio Luteinizante, do inglês, <i>Luteinizing Hormone</i>
LIPCOF	Dobras conjuntivais paralelas, do inglês, <i>Lid-parallel Conjuntival Folds</i>
MAP quinase	Proteína-quinases ativadas por mitógenos, do inglês, <i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
MMP	Metaloproteinase da matriz 9, do inglês, <i>Matrix metalloproteinase</i>
MIM-D3	Talivermida
MHC	Do inglês: <i>Major histocompatibility Complex</i>
MMF	Microfenolato mofetil

mOsm	Miliosmoles
MQ	Questionário de McMonnie's, do inglês, <i>McMonnie's Questionnaire</i>
MSC	Células tronco mesenquimais, do inglês, <i>Mesenchymal stem cells</i>
MSH	Hormônio estimulante de melanócitos, do inglês, <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>
MUC	Gene de mucina humana
M3R	Receptor muscarínico, do inglês, <i>Muscarinic acetylcholine receptor</i>
NEI	Do inglês, <i>National Eye Industry Report</i>
NF-kB	Fator nuclear kappa B, do inglês, <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NGF	Fator de crescimento neural, do inglês, <i>Neural growth factor</i>
NIBUT	Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal não invasivo, do inglês, <i>Non-invasive Tear film break up time</i>
NK	Tipo de células inflamatórias, do inglês, <i>Natural Killers</i>
OAHFAs	Do inglês, <i>O-acyl-ω-hydroxi fatty acids</i>
OCI	Índice de conforto ocular, do inglês, <i>Ocular Confort Index</i>
OCP	Membrana mucosa ocular do Pênfigo, do inglês, <i>Ocular Mucous Membrane Penphigoid</i>
OCT	Tomografia de coerência óptica, do inglês, <i>Optical coherence tomography</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSDI	Índice de Doença de Superfície Ocular, do inglês, <i>Ocular Surface Disease Index</i>
PCR	Reação de polimerase em cadeia, do inglês, <i>Polymerase chain reaction</i>
PDGF-AB	Fator de crescimento derivado de plaquetas AB, do inglês, <i>Platelet-derived growth factor AB</i>
PLL-g-PEG	Co-polímero com lisina e polietileno glicol, do inglês, <i>Random graft co-polymer with a poly(L-lysine) backbone and poly(ethylene glycol) side-chains.</i>
PRK	Ceratectomia fotorefrativa, do inglês, <i>Photorefractive Keratectomy</i>
PRISMA	Do inglês, <i>(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis)</i>
PRR	Receptor de reconhecimento padrão, do inglês, <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>
REVMAN	Software, do inglês, <i>Review Manager</i>
SANDE	Questionário de sintomas de olho seco, do inglês, <i>Symptoms Analysis in Dry Eye</i>
SGK-1	Quinase reguladora de plasma e glicocorticoides, do inglês, <i>Serum and glucocorticoids regulated kinase 1</i>

SPEED	Evolução padronizada do paciente com olho seco, do inglês, <i>Standard Patient Evaluation with Dry Eye</i>
STAT 4	Tradutor e ativador do sinal de transcrição 4 <i>Signal transducer and activator of transcription 4</i>
TFF3	Fator 3 Trefoil, do inglês, <i>Trefoil Factor 3</i>
TGF-β	Fator de transformação do crescimento beta, do inglês, <i>Transforming growth factor beta</i>
TFBUT	Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal, do inglês, <i>Tear film break up time</i>
TFOS	Sociedade Americana da Lágrima e Superfície Ocular, do inglês, <i>Tear Film & Ocular Surface Society</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês, <i>Tumoral Necrosis Factor</i>
TRFL	Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal
TRPV	Receptor do tipo potencial tipo vanilóide, do inglês, <i>Transient receptor potential vanilloid type</i>
TSG-6	Fator de necrose tumoral induzido pelo gene 6, do inglês, <i>Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein</i>
TSH	Hormônio estimulante da tireóide, do inglês, <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TrKa	Receptor de tropomiosina quinase A, do inglês, <i>Tropomyosin receptor kinase A</i>
ULF	Unidade Lacrimal Funcional
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo, do inglês, <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivo específico	17
3	HIPÓTESE	18
4	REVISÃO DE LITERATURA	19
4.1	Definição e classificação do olho seco	19
4.2	Fisiopatologia do olho seco	21
4.3	Fatores de risco para olho seco	25
4.3.1	O sexo e o olho seco	25
4.3.2	Outros hormônios e o olho seco	26
4.4	Epidemiologia do olho seco	27
4.5	Patologia do olho seco	29
4.6	Sintomas e sinais de olho seco	29
4.7	A doença do olho seco de acordo com a classificação etiológica	30
4.7.1	O olho seco por deficiência aquosa tipo Sjogren	30
4.7.2	O olho seco por deficiência aquosa tipo não Sjogren	31
4.7.3	O olho seco evaporativo	33
4.8	Classificação baseada na severidade do olho seco	34
4.9	Iatrogenia e olho seco	35
4.10	O diagnóstico de olho seco	37
4.11	Diagnóstico diferencial do olho seco	48
4.12	O tratamento do olho seco	51
4.12.1	O tratamento para insuficiência lacrimal	53

4.12.2	Os preservativos oculares	55
4.12.3	Outros tipos de lubrificantes	61
4.12.4	Os substitutos biológicos da lágrima	62
4.12.5	Agentes mucolíticos	64
4.12.6	Antagonistas dos receptores de TRVP1.....	64
4.12.7	Técnicas de conservação da lágrima	64
4.12.8	Procedimentos para estimulação de lágrima	65
4.12.9	O tratamento das pálpebras	66
4.12.10	O tratamento da disfunção de glândulas meibomianas	67
4.12.11	O tratamento das alterações do piscar e da exposição corneana	68
4.12.12	A terapia anti-inflamatória	69
4.12.13	O tratamento cirúrgico do olho seco	71
4.12.14	Modificações na dieta	71
4.12.15	Controle dos fatores ambientais e externos	73
4.12.16	O tratamento psicológico do olho seco	74
5	MÉTODO	75
5.1	Princípios Éticos	75
5.2	Local do estudo	75
5.3	Tipo de Estudo	75
5.4	Amostra	75
5.4.1	Critérios de inclusão	75
5.4.2	Critérios de exclusão	76
5.4.3	Amostragem	77
5.4.3.1	Identificação dos artigos originais	77
5.4.3.2	Seleção de artigos originais	77

5.5	Avaliação da qualidade metodológica	77
5.6	Variáveis	79
5.7	Análise estatística	81
6	RESULTADOS	83
6.1	Artigos originais identificados	83
6.2	Variáveis estudadas	87
6.2.1	O escore do questionário OSDI	87
6.2.2	O tempo de ruptura do filme lacrimal (TBUT)	88
6.2.3	Os valores do teste de Schirmer	88
6.2.4	Coloração corneana e/ou conjuntival	89
6.2.5	Presença de sintomas de olho seco (queimação, fotofobia e sensação de corpo estranho)	89
6.2.6	Outros sintomas de olho seco nos quais a metanálise não foi possível de ser realizada	90
6.2.7	Osmolaridade lacrimal	91
6.2.8	Citologia de Impressão	91
6.2.9	Escore da escala de dor ou desconforto ocular	91
6.2.10	Acuidade visual	91
6.2.11	Edema e dobras do flap corneano após cirurgia refrativa (LASIK)	92
6.2.12	Satisfação do paciente	92
6.3	Análise de sensibilidade e heterogeneidade entre os estudos	92
6.4	Relato de efeitos colaterais	92
7	DISCUSSÃO	93
7.1	Contexto	93
7.2	As variáveis da revisão	94

7.3	A segurança dos lubrificantes preservados e não preservados	97
7.4	Limitações desta revisão	98
7.5	Implicações na prática clínica e nas pesquisas futuras	98
8	CONCLUSÃO	100
	REFERÊNCIAS.....	101
	APÊNDICES	141
	ANEXOS	182

1 INTRODUÇÃO

O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada de sintomas oculares, tais como: instabilidade do filme lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação e danos à superfície ocular, além de anormalidades neurosensoriais (WILLCOX et al., 2017). É classificado em olho seco por déficit aquoso (de secreção lacrimal) e olho seco tipo evaporativo, por aumento na evaporação da lágrima.(MURUBE, 2000). Sua prevalência global pode variar de entre 5 e 50%, quando se trata de “sinais de olho seco”, entretanto essa prevalência aumentava para mais de 75% em algumas populações (STAPLETON et al., 2017).

Os fatores de risco são: sexo feminino, idade elevada, fatores hormonais como alterações nas concentrações de hormônios sexuais, tireoidianos e hormônio do crescimento, déficit de ômega 6, pós operatório de cirurgias oculares, fumo, álcool, uso de alguns medicações, déficit de vitamina A, uso de lentes de contato e procedimentos estéticos como cirurgias palpebrais e uso de toxina botulínica (DRY EYE WORKSHOP, 2007a; GOMES et al., 2017; STAPLETON et al., 2017).

O diagnóstico é feito através da identificação de sintomas como queimação ocular, irritação, prurido, sensação de areia e de corpo estranho, fotofobia, ressecamento e lacrimejamento, associados aos sinais como hiperemia, coloração conjuntival ou corneana, tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido (TBUT ou TRFL), secreção lacrimal reduzida, entre outros testes que são menos utilizados na prática clínica (BERNARDI et al., 2015; WOLFFSOHN et al., 2017).

O tratamento convencional utilizado são as lágrimas artificiais ou lubrificantes oculares, que em geral são efetivas para os casos leves e moderados, mas podem não ter bons resultados em casos mais graves (DOGRU et al., 2013; DOGRU; TSUBOTA, 2011; MURUBE; MURUBE; ZHUO, 1998; MURUBE; PATERSON; MURUBE, 1998; TONG et al., 2012). Este tratamento é considerado seguro mas pode causar efeitos colaterais como: visão borrada, desconforto ocular e sensação de corpo estranho (PUCKER; NG; NICHOLS, 2016).

Os lubrificantes variam na osmolaridade, no pH e na viscosidade, entretanto apresentam o mesmo componente aquoso que é importante na lubrificação da superfície ocular (JONES et al., 2017). Para os lubrificantes de múltiplas doses, é necessário o uso de preservativo ou conservante com a finalidade de evitar contaminações (GOMES et al., 2017). O cloreto de benzalcônio (BAK) é o preservativo mais comum e tem ação bactericida e fungicida, além de melhor difusão dos colírios na superfície ocular (COROI; BUNGAU; TIT, 2015), porém apresenta os seguintes efeitos colaterais: apoptose de células conjuntivais e corneanas, danos

aos nervos corneanos e redução da cicatrização corneana (CHEN et al., 2013a; PINHEIRO et al., 2016). Outros preservativos podem ser usados como: brometo de benzododecimo, cetrimido, nitrato fenilmercúrico, thimerosal, metil parahidroxibenzoato, clorambutol e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), entretanto a maioria apresentou toxicidade na concentração de 0,05% (DEBBASCH et al., 2001). Há ainda outros preservativos que podem agredir menos a superfície ocular, como o cloreto de sódio, perborato de sódio e o poliquartênio, mas podem também ter efeitos negativos na superfície ocular (SCHRAGE; FRENTZ; SPOELER, 2012).

Os colírios sem preservativos podem possivelmente reduzir os efeitos de irritação e toxicidade ocular, mas apresentam limitações como o alto custo e frascos dispositivos de difícil manuseio para alguns pacientes, o que leva à descontinuação do tratamento (BAUDOIN et al., 2010; JONES et al., 2017).

Poucos estudos prospectivos randomizados avaliaram o efeito deletério dos preservativos na superfície ocular, fato que decorre do pequeno número de colírios sem preservativos disponíveis no mercado ou porque são realizados em período curto de tempo ou com monoterapias, dificultando a análise científica adequada (BAUDOIN et al., 2010). Outro fator importante é que a droga utilizada em altas concentrações ou a longo prazo podem causar alterações da superfície ocular, mesmo não sendo preservada (MANTELLI et al., 2011).

A maioria dos estudos observacionais comparam os colírios antiglaucomatosos com e sem preservativos (JAENEN et al., 2007; PISELLA; POULIQUEN; BAUDOIN, 2002; ZIMMERMAN et al., 2009). Poucos estudos foram realizados comparando lubrificantes oculares com e sem preservativos no tratamento do olho seco e apresentaram controvérsias quanto à efetividade. Pois há relatos na literatura de resultados melhores em sinais e sintomas de olho seco com colírios sem preservativos (DUTESCU; PANFIL; SCHRAGE, 2017; HWANG et al., 2014a; JEE et al., 2015) ; enquanto outros não observaram diferença significativa entre os grupos (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017).

Diante dessas controvérsias, realizamos uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para responder a nossa pergunta de pesquisa que seria: “Qual a efetividade e segurança do colírio lubrificante sem preservativo comparado ao colírio lubrificante com preservativo em pacientes com olho seco?”

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Comparar a efetividade do tratamento com colírios tipo lubrificantes sem preservativos com os lubrificantes com preservativos no tratamento de pacientes com sintomas de olho seco através de revisão sistemática e metanálise.

2.2 Objetivo específico

- Descrever a ocorrência de efeitos colaterais com o uso dos dois tipos de colírios lubrificantes com e sem preservativos.

3 HIPÓTESE

O uso de colírios lubrificantes sem preservativos terá efetividade semelhante ao tratamento com lubrificantes com conservantes. O grupo de colírios lubrificantes com preservativos pode ter aproximadamente 5% mais efeitos colaterais do que o grupo de colírios sem preservativos, caso sejam utilizados a longo prazo ou com maior frequência.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Definição e classificação do olho seco

Em 2007, o DEWS I estabeleceu a seguinte definição: “Olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e superfície ocular que resulta em sintomas de desconforto, distúrbios visuais, e instabilidade do filme lacrimal com potencial dano à superfície ocular; e isso é acompanhado de aumento da osmolaridade e inflamação da superfície ocular” (DRY EYE WORKSHOP, 2007b).

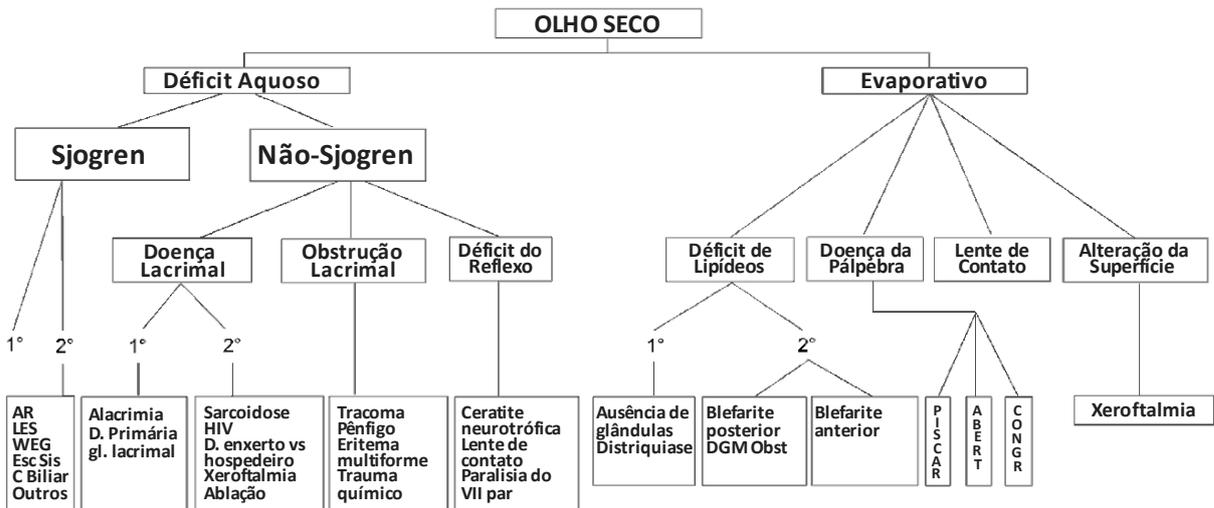
Na atualização mais recente da TFOS/ DEWS II (*Tear Film Ocular Surface/ Dry Eye Workshop*), em 2017, a definição de olho seco foi revisada para: “Olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada de sintomas oculares, nos quais a instabilidade do filme lacrimal, a hiperosmolaridade, a inflamação e danos à superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais são papel etiológico importante”. Com essa nova definição, ressaltamos a importância da “homeostase lacrimal”, e das “anormalidades neurosensoriais” na fisiopatologia e então, conceito de olho seco (WILLCOX et al., 2017).

A classificação do olho seco é utilizada para diagnóstico e tratamento dessa patologia. A primeira classificação do olho seco foi em 1995, pela *National Eye Institute (NEI)/ Industry Report*, a qual classificou o olho seco em dois principais tipos: o por deficiência lacrimal e o evaporativo; havendo várias subclassificações de acordo com as suas diferentes etiologias (LEMP, 1995)(Figura 1).

O TFOS/DEWS I manteve essa classificação e alterou o termo “deficiência lacrimal” para “deficiência aquosa”, adicionando outras subcategorias (Figura 2)(DRY EYE WORKSHOP, 2007b).

A nova classificação de olho seco leva em consideração o fato de o olho seco evaporativo e o por deficiência aquosa não serem entidades distintas, podendo ocorrer concomitantemente. E as subcategorias são baseadas na fisiopatologia, tendo sido inclusos os casos de pacientes com sintomas mas sem sinais de olho seco (CRAIG et al., 2017). A classificação então é baseada nas etiologias mais predominantes, lembrando que o olho seco evaporativo é mais comum que o aquoso (Figura 3) (CRAIG et al., 2017).

Figura 1 - Classificação do olho seco pelo *National Eye Institute/Industry Report*
Classificação do Olho Seco

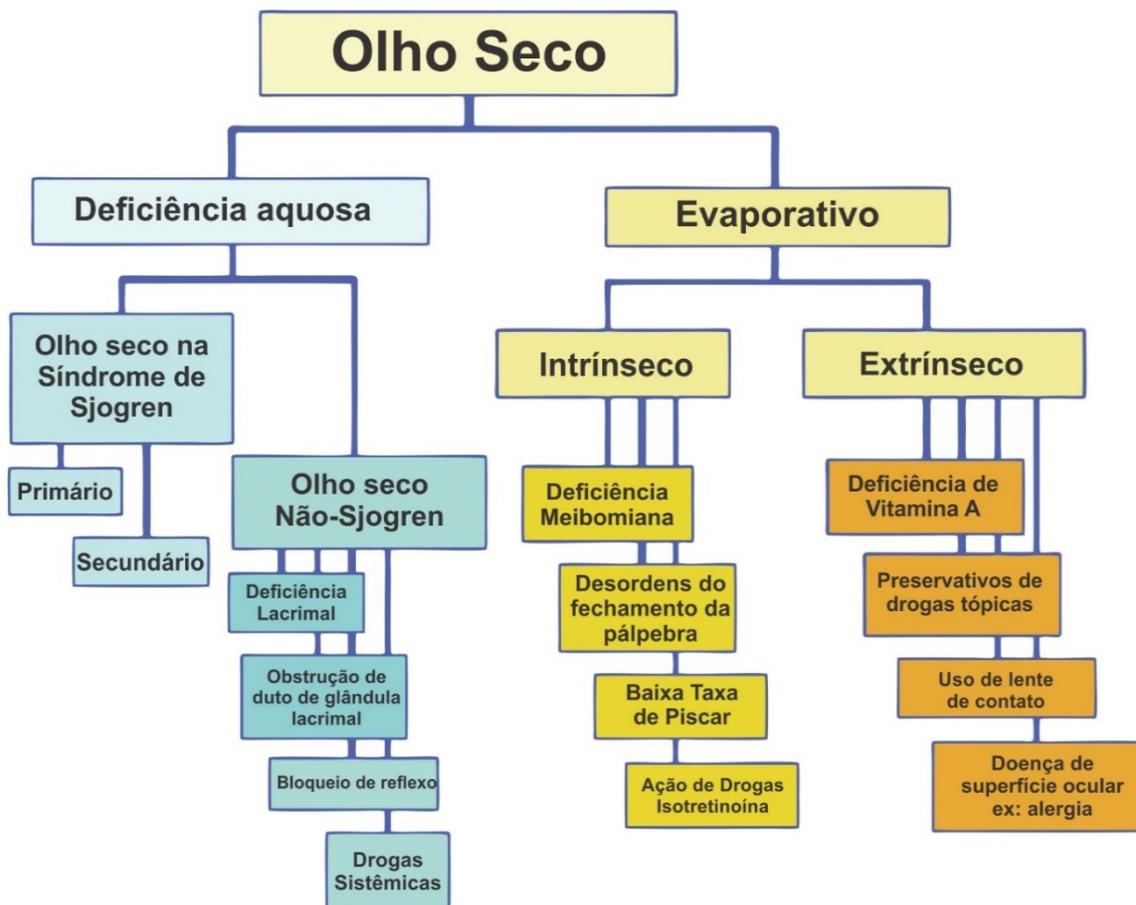


Legenda: Classificação de acordo com as duas principais categorias de olho seco

AR: artrite reumatoide, LES: lúpus eritematoso sistêmico, WEG: Wegener, Esc Sis: esclerose sistêmica, DGM: disfunção de glândulas de meibômios, abert: abertura, congr: congruência.

Fonte: Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995. (Traduzido pela autora)

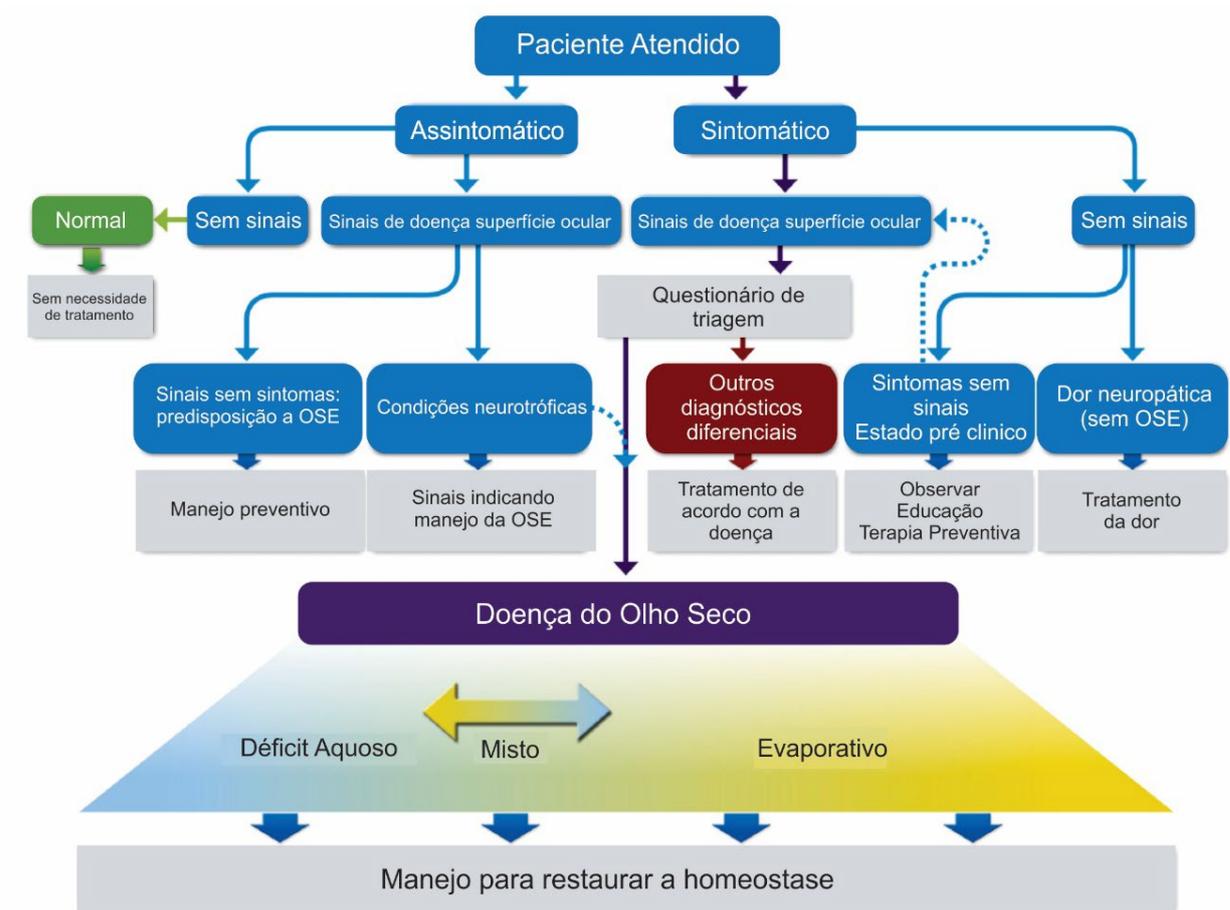
Figura 2 - Classificação do olho seco (DEWS)



Legenda: classificação de acordo com as duas principais categorias de olho seco.

Fonte: The definition and classification of dry eye disease, DEWS; 2007. (Traduzido pela autora)

Figura 3 - Classificação do olho seco



Legenda: Classificação do olho seco por etiologia.

Fonte: *The TFOS II definition and classification Report*, DEWS/TFOS II; 2017. (Traduzido pela autora)

4.2 Fisiopatologia do olho seco

A superfície ocular é coberta por epitélio que reveste a córnea, o globo anterior e o tarso, e se estende às junções mucocutâneas na pálpebra. A hidratação é mantida pela lágrima, que forma um filme contínuo sobre a superfície exposta. A lágrima é produzida pela glândula lacrimal principal, com contribuição adicional da conjuntiva, incluindo as células caliciformes e glândulas de Meibomius (BRON et al., 2017).

A glândula lacrimal é uma glândula túbulo acinar e serosa com células acinares, ductais e mioepiteliais (DEAN et al., 2004; MAKARENKOVA et al., 2000). Tem um lobo maior orbital e um menor palpebral que desemboca no saco conjuntival. Os ductos lacrimais abrem-se no fórnice superior (BRON, 1986; FERNANDEZ-VALENCIA; PELLICO, 1990). As glândulas lacrimais acessórias são as de Krause no fórnice inferior e as de Wolfring no fórnice superior (BRON et al., 2017).

As glândulas meibomianas são glândulas modificadas sebáceas e holócrinas que secretam lipídios no reservatório da pele da margem palpebral que são disseminados no filme lacrimal a cada piscada. As glândulas de Zeiss,, suprem os cílios de material sebáceo e são semelhantes às glândulas de Meibomius. Quando há disfunção meibomiana, ocorre queratinização dos ductos terminais (BRON et al., 2017).

As células caliciformes são predominantes na região temporal da conjuntiva e produzem a mucina MUC5AC, a qual mantém a consistência muco aquosa do filme lacrimal, assim como a função lubrificante que facilita os movimentos oculares (ARGÜESO et al., 2009; KESSING, 1968; MANTELLI; ARGÜESO, 2008).

A lágrima humana é composta de várias substâncias como lipídios, proteínas, mucinas e eletrólitos, todas essenciais para manter a integridade da superfície ocular, porém ainda não se sabe ao certo qual o papel de cada uma nessa função (WILLCOX et al., 2017). É fundamental para a saúde ocular que haja estabilidade da lágrima, visto que esta é a primeira barreira refrativa na passagem do estímulo luminoso ao cristalino, e além de proteger e hidratar a córnea (WILLCOX et al., 2017).

Existe um modelo de Wolff que divide a lágrima em três camadas. São elas: uma camada de mucina, produzida pelas glândulas de Manz, criptas de Henle, células epiteliais corneanas e células caliciformes da conjuntiva, e fica entre a camada aquosa e a lipídica, revestindo a superfície ocular e reduzindo a hidrofobia das células epiteliais; uma camada aquosa, produzida pelas glândulas lacrimais principais e acessórias, que lubrifica a superfície e fornece proteínas antimicrobianas, nutrientes e uma osmolaridade ideal, sendo então a mais espessa e importante de todas; e a última camada, a lipídica, secretada pelas glândulas de Zeiss, Meibomius, e Moll que se localizam nas pálpebras, evitando o excesso de evaporação da camada aquosa (BERNARDI et al., 2015; FRIDMAN, 2004; WOLFF, 1946).

Um fator importante para manter a estabilidade da lágrima é a taxa de evaporação, a qual está intimamente ligada à estabilidade da camada lipídica. A camada lipídica quando alterada, o que ocorre nos distúrbios das glândulas meibomianas, pode causar aumento da evaporação da lágrima. (WILLCOX et al., 2017). Sabe-se que, quanto maior a taxa de evaporação, maior o desconforto ocular e sintomas de olho seco.

O olho aberto está sujeito ao ressecamento devido à evaporação da lágrima, porém há mecanismos que regulam a secreção e distribuição da lágrima em resposta ao stress, prevenindo o dano. Logo, quando esses mecanismos falham, ocorre o olho seco que vai levar à instabilidade do filme lacrimal, hiperosmolaridade e irritação da superfície ocular, que inicia uma cadeia de reações inflamatórias que vão caracterizar a doença (BRON et al., 2017).

As mucinas são outros componentes fundamentais para uma lágrima saudável. Elas formam o muco, o qual está presente na superfície ocular. Sua função é protetora, formando uma “barreira”, lubrificante e hidratante (HATTRUP; GENDLER, 2008). O papel das mucinas no olho seco tem sido bastante revisado nos últimos anos, sabendo-se que há alteração em alguns genes como no MUC5AC, e no MUC1 e MUC16 por exemplo (CAFFERY et al., 2010; MOORE et al., 2011) .

As proteínas também fazem parte da lágrima, e o proteoma foi analisado. Antes do estudo do *Dry Eye Workshop I* (DEWS I) em 2007, apenas 491 proteínas haviam sido relatadas. Hoje sabe-se que há mais de mil, e as principais assim com funções fundamentais na homeostase do filme lacrimal (WILCOX et al, 2017).

Portanto, o filme lacrimal tem toda uma unidade e estrutura que, dividida em compartimentos, quando acontece ruptura nesta dinâmica, ocorre então a patologia do olho seco (YOKOI; BRON; GEORGIEV, 2014).

Existem, portanto, fatores não fisiopatológicos que podem causar alterações na lágrima. Os mais conhecidos seriam o uso de lentes de contato, fatores hormonais e fatores ambientais, os quais podem agir de forma que alteram a lágrima propiciando a doença do olho seco ou pelo menos sintomas relacionados (WILLCOX et al., 2017).

O menisco lacrimal é formado por faixas de líquido fluido que repousam no ângulo entre o globo ocular e as margens palpebrais e é formado pela força de tensão de superfície aquosa (DOANE, 1980). O volume do menisco está diretamente relacionado ao volume da lágrima e à taxa de secreção, e está reduzido no olho seco (WILLCOX et al., 2017).

O filme lacrimal pré-corneano tem uma camada mucoaquosa e outra lipídica, sendo a última, mantida a cada piscada, responsável por estabilizar o filme e evitar a evaporação (BRON et al., 2014; KNOP et al., 2011a) . Já a camada aquosa é formada por mucinas conferindo ao filme lacrimal as propriedades de um gel (YOKOI; BRON; GEORGIEV, 2014), mantendo a lubrificação da superfície e protegendo contra microrganismos (NORN, 1966).

Essa camada aquosa também contém proteínas, dentre elas fatores de crescimento que mantêm a integridade do epitélio da superfície ocular (GARREIS; GOTTSCHALT; PAULSEN, 2010), além de proteínas de defesa contra antígenos como a lisozima, a lactoferrina e a IgA (VAN HAERINGEN, 1981). No olho seco essas proteínas de defesa estão reduzidas o que explica o risco aumentado de infecções oculares nessa patologia (BRON et al., 2009).

A produção lacrimal é mantida sempre regulada pelos valores de osmolaridade da lágrima. A homeostase do filme lacrimal é adquirida através da unidade lacrimal funcional (ULF) que é constituída da superfície ocular, seus anexos secretórios e sua inervação conectiva

(STERN et al., 2004). E a secreção lacrimal está regulada pelas vias simpáticas e parassimpáticas: a via aferente do arco reflexo do estímulo na superfície ocular chega no trigêmeo e vai para o tronco cerebral no núcleo salivar superior (BRON, 1997); já a via eferente é parassimpática cujas fibras pré-ganglionares secretomotoras chegam também ao núcleo salivar superior (RUSKELL, 2004).

A osmolaridade lacrimal é a chave na fisiopatologia do olho seco tanto o por deficiência aquosa como o evaporativo. A hiperosmolaridade causada pela redução da secreção lacrimal ou pela ruptura do filme lacrimal causa danos diretos à superfície ocular ou indiretos visto que ativa uma cascata de reações inflamatórias (BRON et al., 2017). Esse ambiente hiperosmolar também favorece a apoptose de células epiteliais da córnea e conjuntiva e das células caliciformes, piorando a instabilidade do filme lacrimal, e a inflamação. Tudo isso leva a uma inflamação crônica neurogênica que agrava o olho seco (PFLUGFELDER, 2011) (BAUDOUIN et al., 2013).

Os fatores que influenciam a osmolaridade são: a hidratação do corpo, (FORTES et al., 2011); a camada lipídica, visto que esta influi diretamente na espessura do filme lacrimal (CRAIG; TOMLINSON, 1995); a abertura palpebral (TSUBOTA; NAKAMORI, 1995); o intervalo do piscar, pois, quanto menos se pisca, mais aumenta a osmolaridade (COLLINS et al., 1989); o tempo de ruptura do filme lacrimal que está associado à estabilidade do filme lacrimal (RIEGER, 1992), e os fatores ambientais pois quando se diminui a umidade do ar por exemplo, a osmolaridade vai aumentar pelo ressecamento ocular (TSUBOTA, 1998).

A ruptura da barreira corneana é um outro fator muito envolvido na patogênese da síndrome do olho seco, visto que a exposição do epitélio à hiperosmolaridade leva à inflamação, morte celular programada, diferenciação celular anormal e aceleração da descamação (BEARDSLEY et al., 2008). Isso irá ativar a proteína quinase MAPK e o fator nuclear K_b, que é uma via de sinalização ao stress, o que irá promover uma cascata de eventos, dentre os quais a ativação de genes codificadores de metaloproteinases inflamatórias como a metaloproteinase da matriz (MMPs, principalmente a MMP9), e os fatores pró apoptóticos (LI et al., 2006) (LI et al., 2002).

Tem sido estudado o efeito do piscar e movimentos oculares no desenvolvimento do olho seco (PULT et al., 2015a). A lubrificação é fundamental para evitar o dano da fricção à superfície ocular, e quando diminuída leva ao aumento das forças de fricção sobre essa superfície agravando o olho seco (JONES et al., 2008).

A descamação de células epiteliais tanto da conjuntiva como da córnea tem sido um fator associado ao desenvolvimento do olho seco. A descamação epitelial envolve o

desacoplamento das células de suas células vizinhas, com perda de junções e dissolução do glicocálice apical. Geralmente é essa descamação a causadora da coloração corneana que ocorre no olho seco (TSENG, 1989) (BANDAMWAR; PAPAS; GARRETT, 2014).

A coloração corneana tem sido observada em olhos saudáveis em pequena intensidade (DUNDAS; WALKER; WOODS, 2001). Quando essa coloração corneana, que é avaliada após instilação de fluoresceína e aplicação do filtro azul da lâmpada de fenda, aumenta, em geral pode estar correlacionada a olho seco, que também pode assumir uma distribuição horizontal na faixa de abertura ocular (BRON et al., 2017). Logo, após o tratamento do olho seco, estar sem coloração corneana não é um bom parâmetro para avaliar melhora, sendo necessária uma uniformização da “coloração padrão” que defina o resultado de uma terapêutica (DUNDAS; WALKER; WOODS, 2001).

4.3 Fatores de risco para olho seco

Os fatores de risco prováveis de causar olho seco já conhecidos na literatura são a idade (SCHAUMBERG et al., 2009), o sexo (AHN et al., 2014; STAPLETON et al., 2017; UCHINO et al., 2011), a disfunção meibomiana (DRY EYE WORKSHOP, 2007a; SCHAUMBERG et al., 2011), a raça asiática (TONG et al., 2009), o uso de lentes de contato (DUMBLETON et al., 2013), o transplante de células tronco (LEITE et al., 2006), a Síndrome de Sjogren (GOTO et al., 2007), os fatores ambientais como poluição, vento, baixa umidade e alta altitude (STAPLETON et al., 2017; VERSURA et al., 1999), a cirurgia refrativa (CHAO; GOLEBIOWSKI; STAPLETON, 2014), o diabetes (UCHINO et al., 2011; VEHOF et al., 2014a; VISO; RODRIGUEZ-ARES; GUDE, 2009), ansiedade e depressão (AHN et al., 2014; VAN DER VAART et al., 2015), dor crônica (VEHOF et al., 2014b) e os fatores genéticos e hereditários (VEHOF et al., 2014b). Os mais comuns e relevantes dentre estes fatores, são o sexo, a ação hormonal e o diabetes, pois muitos deles são fatores prováveis e outros com possível risco para esta patologia (DRY EYE WORKSHOP, 2007a).

4.3.1 O sexo e o olho seco

O sexo feminino é um importante fator de risco para olho seco (DRY EYE WORKSHOP, 2007a; SCHAUMBERG et al., 2011). Isso pode ser atribuído à variação nos níveis de hormônios sexuais. Pode agir nas glândulas de meibomius, glândula lacrimal, conjuntiva, córnea, câmara anterior, íris, corpo ciliar, cristalino e segmento posterior. Além disso muitas doenças que causam olho seco, como a Síndrome de Sjogren, são também mais comuns em mulheres (BRANDT et al., 2015).

Os hormônios sexuais, como os andrógenos, estrógenos e progesterona, têm um papel importante na fisiopatologia do olho seco. A glândula lacrimal é um órgão alvo para andrógenos. Eles regulam a arquitetura celular da glândula, a expressão genética, a síntese proteica, a secreção de fluido e de proteínas, logo a alteração na produção de andrógenos pode levar a uma deficiência lacrimal (CAVALLERO, 1967; LI et al., 2015a; SULLIVAN et al., 2017) (DARABAD et al., 2013). A deficiência de andrógenos pode causar um processo autoimune contra a glândula lacrimal e levar a uma “síndrome de Sjogren like”, causando sintomas de olho seco (AZZAROLO et al., 1997).

4.3.2 Outros hormônios e o olho seco

Os hormônios tireoidianos agem na glândula lacrimal e seus anexos que são alvo desses hormônios. As doenças da tireoide têm impacto negativo na glândula lacrimal e superfície ocular (ACHTSIDIS et al., 2013; DIAS et al., 2007).

O GH (hormônio do crescimento), fator de crescimento insulina-like (IGF-1) e a insulina são promotores anabólicos de mitose, crescimento tecidual, diferenciação celular e reparo tecidual, que são cruciais para a glândula lacrimal (SULLIVAN et al., 2017). O GH induz células a secretarem IGF1 que inicia várias cascatas através de fosfolipídios, os quais são importantes reguladores do ciclo e sobrevivência celular (HUMBEL, 1990; STITT et al., 2004).

A insulina e IGF1 têm papel no desenvolvimento tecidual e cicatrização, e são encontrados na glândula lacrimal e na superfície ocular (VENDRAMINI; SOO; SULLIVAN, 1991), sendo a insulina ainda encontrada na própria lágrima (ROCHA et al., 2002). O fato de a insulina promover a cicatrização e a integridade corneana explica a questão do diabetes causar danos à superfície ocular e epitélio corneano, podendo contribuir para o olho seco (WU et al., 2012). A insulina também é importante nas glândulas meibomianas pois promove nelas a proliferação de lipídios (DING; LIU; SULLIVAN, 2015).

O diabetes tipo I é associado a olho seco, isto é secundário à destruição autoimune na glândula lacrimal. Existe um componente pequeno metabólico e hormonal na disfunção lacrimal, sendo em geral, igual entre os sexos (IMAM; ELAGIN; JAUME, 2013).

Já no diabetes tipo II, o componente metabólico e hormonal é fundamental na patogênese do olho seco. A deficiência de insulina e hiperglicemia leva à redução da integridade microvascular, neural e metabólica da superfície ocular e das glândulas lacrimal e meibomianas (DING; LIU; SULLIVAN, 2015). Então, no diabetes tipo II, ocorrem a diminuição da sensibilidade corneana, a redução do TFBUT, a redução da secreção lacrimal, metaplasia

epitelial, alteração das proteínas lacrimais e aumento da osmolaridade lacrimal (GRUS et al., 2002) (ALVES et al., 2014).

Outros hormônios que podem interferir na patologia do olho seco são os glicocorticoides por serem reguladores endógenos da resposta inflamatória; a prolactina, o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), o α -MSH (hormônio estimulador de α melanócitos), o TSH (hormônio estimulador da tireoide), o FSH (hormônio folículo-estimulante), o LH (hormônio luteinizante) e a vasopressina que podem agir na morfologia das glândulas lacrimais (ARAUJO et al., 2015; ECKSTEIN et al., 2004; PRATT et al., 2004; RAUZ et al., 2003).

4.4 Epidemiologia do olho seco

O TFOS DEWS II fez uma busca nas bases de dados nos últimos dez anos para estudar a prevalência do olho seco. Usou termos sinônimos de olho seco e cruzou com os termos prevalência, incidência e epidemiologia. Foram selecionados 437 estudos. Quando se falava em “sintomas de olho seco”, a prevalência variou entre 5 e 50% ; quando se tratava de “sinais de olho seco” a prevalência aumentava para mais de 75% em algumas populações (STAPLETON et al., 2017).

A maioria dos estudos observaram maior prevalência em mulheres, que variaram de 1,33 a 1,74 mais que em homens (HAN, 2011; JIE et al., 2009). Vários estudos também encontraram associação de olho seco com idade elevada (GUO et al., 2010; LU et al., 2008).

Quando o olho seco foi definido pela presença de “sinais clínicos”, a prevalência mudou. Por exemplo, quando se avaliou TFBUT menor que 10 segundos, a prevalência variou de 15,6 a 85,6%; quando se avaliou o Schirmer menor que 5mm a prevalência foi entre 19,9 e 37% e quando houve coloração corneana maior que 1, a prevalência ficou entre 5,8 e 77% (GUO et al., 2010; HAN, 2011; LU et al., 2008).

A inconsistência entre sinais clínicos e sintomas de olho seco é devido à heterogeneidade da doença e a controvérsia de métodos diagnósticos, visto que muitas vezes os sintomas não são compatíveis com os sinais de olho seco, sendo essa a causa da grande variação de prevalência do olho seco (BARTLETT et al., 2015). Outros fatores seriam a resposta diferente à dor e variabilidade de respostas aos questionários de sintomas (DRY EYE WORKSHOP, 2007a).

Ao se falar em incidência, poucos estudos são encontrados. O *Beaver Dam Eye Study* encontrou uma incidência de olho seco de 13,3% após 5 anos e 21,6% acima de dez anos (MOSS; KLEIN; KLEIN, 2008), e foi mais incidente em mulheres (25%) do que em homens (17,3%). Nesse mesmo estudo, a idade foi um fator de risco (MOSS; KLEIN; KLEIN, 2008).

Com relação ainda à prevalência por idade, há uma diferença importante a partir de 49 anos, um aumento gradual após 50 anos e um aumento expressivo em torno dos 80 anos. E foi demonstrado que o olho seco aumenta de forma linear com a idade (STAPLETON et al., 2017).

Com relação a história natural do olho seco, há poucos estudos na literatura. Bron et al mostram que a doença evolui bem pior quando não há intervenção (BRON et al., 2009). Outro estudo relata que nem todo caso de olho seco é progressivo (LIENERT et al., 2016). Esse mesmo estudo demonstrou o impacto social do desconforto ocular nos participantes. A duração da doença era de 10,5 anos em homens e 14,5 anos em mulheres (LIENERT et al., 2016).

Com relação à evolução da doença, no geral os sintomas não pioravam com o tempo segundo Lienert et al; e quando isso ocorria, os fatores de risco eram o alto custo do tratamento, o uso de beta bloqueadores e histórico prévio de sintomas severos (LIENERT et al., 2016). A piora dos sintomas visuais estava relacionada a cirurgias oculares prévias, depressão e disfunção meibomiana. A resposta ao tratamento com lágrimas artificiais e ciclosporina variou muito dependendo da severidade do olho seco, mas no geral houve alguma melhora (WAN; CHEN; YOUNG, 2015).

Se falarmos da morbidade do olho seco, observaremos que o olho seco é uma das principais causas de procura dos serviços médicos levando a altos custos na Saúde e redução de produtividade no trabalho, interferindo diretamente na qualidade de vida (MOSS; KLEIN; KLEIN, 2000).

O impacto econômico do olho seco é importante visto que a doença afeta dez milhões de pessoas no mundo e leva a um custo alto na saúde, incluindo as consultas médicas e o tratamento do olho seco, além da influência social, prejuízo na produtividade do indivíduo e perda de qualidade de vida (UCHINO et al., 2014).

O impacto na qualidade visual ocorre devido à instabilidade do filme lacrimal pré-corneano que tem uma importante função óptica, além de ressecamento da córnea e alterações de superfície ocular (DENOYER; RABUT; BAUDOUIN, 2012). O que ocorre são aberrações de alta ordem que interferem na performance visual fazendo com que os pacientes relatem dificuldades para realizar atividades da vida diária, podendo levar à depressão e ansiedade (LI et al., 2012a).

A dor no olho seco é uma das causas de problemas psicológicos, pois é o principal fator que interfere na qualidade de vida. O TFOS DEWS II analisou vários aspectos da dor nessa patologia. Sabe-se que a dor pode ser classificada em nociceptiva (ocorre em resposta ao dano atual ao tecido, é física) e neuropática (quando há acometimento do sistema somatossensorial)

(BELMONTE et al., 2017) (“International Association for the Study of Pain (IASP)”, [s.d.] (VON HEHN; BARON; WOOLF, 2012)

4.5 Patologia do olho seco

O TFOS DEWS II confirmou que a hiperosmolaridade é a chave da patogênese do olho seco, seja ela causada pela deficiência na secreção lacrimal ou causada por excesso de evaporação da lágrima. Um típico exemplo de olho seco evaporativo é aquele em que há disfunção da camada lipídica, que ocorre na disfunção meibomiana, e um exemplo de olho seco por disfunção aquosa é aquele onde há dano à glândula lacrimal, associado à idade, com diminuição na secreção de lágrima (BRON et al., 2017).

Sabemos que esses dois tipos de olho seco podem coexistir, como, por exemplo, na Síndrome de Sjogren (SHIMAZAKI et al., 1998). O que pode ocorrer também é um causar o outro, como por exemplo no olho seco evaporativo grave haverá alteração importante da sensibilidade corneana. Sabe-se que é a integridade do mecanismo reflexo, ou seja, um estímulo corneano levaria a aumento reflexo de produção lacrimal, e isso não mais ocorrerá devido a anormalidades na superfície da córnea, o que causará conseqüentemente um olho seco por déficit aquoso. Além disso, hoje se sabe que qualquer que seja a forma do olho seco, no final da evolução vai apresentar um componente evaporativo adicional. Então, como sempre haverá evaporação, haverá osmolaridade, o que desencadeará toda a cascata inflamatória responsável pelo olho seco (BAUDOUIN, 2007).

Para compensar esses eventos, quando ocorrem exposição da superfície ocular e seu ressecamento, ocorre aumento da osmolaridade e assim há uma resposta da glândula lacrimal para secretar mais lágrimas. Então o aumento de osmolaridade e o resfriamento da superfície ocular são os desencadeadores desse mecanismo compensatório (BELMONTE et al., 2017).

A perda de sensibilidade corneana que ocorre pela redução da densidade dos nervos epiteliais e a exposição da superfície com o ressecamento fazem com que esse mecanismo compensatório não funcione de forma ideal, o que leva à progressão do olho seco (DE PAIVA et al., 2006; VILLANI et al., 2013a).

4.6 Sintomas e sinais do olho seco

As causas dos sintomas do olho seco têm sido estudadas. A hiperosmolaridade possivelmente é uma das causas do desconforto ocular (BEGLEY et al., 2013). Além disso, vários mediadores inflamatórios que são encontrados na superfície ocular no olho seco têm efeito alérgico importante, como as citocinas, os prostanoídes e neuroquinas (BELMONTE et al.,

2017). Tem sido descrito também que o aumento da fricção das pálpebras sobre a superfície ressecada, os filamentos que ativam nervos periféricos quando na ceratite filamentar e até os LIPCOF (dobras paralelas da conjuntiva) podem causar dor (PULT; RIEDE-PULT; MURPHY, 2013; SACK et al., 2000). A ceratoconjuntivite límbica superior também causa muita dor pois essa região tem uma sensibilidade semelhante à da córnea central (MCGOWAN; LAWRENSEN; RUSKELL, 1994).

As consequências clínicas do olho seco independem da etiologia. Na evolução da doença vão existir ceratite filamentar, epiteliopatia puntacta, ceratite límbica superior, perda de células caliciformes, LIPCOF, modificação do glicocálice epitelial e dentre outras, disfunções meibômio glandulares (BRON et al., 2017).

Na conjuntiva as alterações como a perda do glicocálice levam à perda de mucinas como a MUC5AC e à alteração na glicolisação das mucinas transmembranas como a MUC16 e MUC1 (CAFFERY et al., 2008; STEPHENS; MCNAMARA, 2015). A perda de células caliciformes é outra alteração que leva aos sintomas de olho seco (PFLUGFELDER et al., 1997). Os LIPCOF que são as dobras de conjuntiva formadas por excesso de conjuntiva na margem inferior e a menor aderência desta a episclera, são também alterações ocorridas no olho seco, que ocorrem devido à degradação inflamatória de fibras elásticas (MELLER; TSENG, 1998).

Já nas pálpebras são várias as alterações que ocorrem no olho seco. A linha de Marx é uma linha formada por coloração do epitélio que repousa tanto na margem palpebral inferior quanto na superior e estão na transição com a junção meibomioconjuntival (KNOP et al., 2011a). Ela, assim como a junção meibomioconjuntival vai ficando irregular com a idade e fica mais evidente no olho seco (HUGHES; HAMILTON; DOUGHTY, 2003; KNOP et al., 2011b). Na presença de disfunção meibomiana, essa coloração avança até os orifícios meibomianos, o que ocorre devido a mediadores inflamatórios presentes na superfície no olho seco (BLALOCK et al., 2008; YAMAGUCHI et al., 2006).

4.7 A doença do olho seco de acordo com a classificação etiológica

4.7.1 O olho seco por deficiência aquosa tipo Sjogren

O olho seco por deficiência aquosa pode ser subdividido em olho seco Sjogren e olho seco não Sjogren (BRON et al., 2017).

O olho seco Sjogren é causado pela Síndrome de Sjogren, a qual é uma desordem autoimune causada por infiltração linfocitária de glândulas exócrinas, causando manifestações

sistêmicas devido a essa infiltração linfocitária em vários órgãos, produção de auto anticorpos e depósito de imunocomplexos (THOMPSON et al., 2016). A prevalência nos EUA varia de 0,6 a 1%, estudos recentes mostram que a doença diagnosticada afeta 5,8 em 100 mil pessoas, sendo mais comum em mulheres (HELMICK et al., 2008; MACIEL et al., 2017) .

Os sinais e sintomas do olho seco da síndrome de Sjogren são semelhantes aos demais casos de olho seco e incluem visão turva, desconforto ocular, sensação de areia no olho e sinais como instabilidade do filme lacrimal, coloração conjuntival e corneana, perda de células caliciformes e metaplasia epitelial (KUNERT; TISDALE; GIPSON, 2002; PFLUGFELDER et al., 1997) . E, quando comparamos o paciente com olho seco Sjogren e os não Sjogren, verificamos que nos casos de Sjogren os sintomas e sinais são mais severos, o paciente é mais jovem, a progressão da doença é mais rápida, a disfunção meibomiana é maior e o risco de cegueira também (PFLUGFELDER et al., 1999) (ROBERTS, 1991).

A inflamação que ocorre na Síndrome de Sjogren é predominantemente composta de células T e B. Em casos mais leves, a predominância é de células T CD4, e em casos severos são mais prevalentes as células B e células T CD8 (MOUTSOPOULOS, 2014).

Os auto anticorpos na síndrome são de grande relevância diagnóstica (YOUINOU; PERS, 2015). O anti Ro/SSA, e o anti La/SSB são recomendados para diagnóstico (VITALI et al., 2002). Também é provável que os auto anticorpos contra os receptores muscarínicos M3 possam ter um papel na patogênese do olho seco dessa patologia (DAWSON et al., 2005).

A inflamação afeta a glândula lacrimal causando infiltração da mesma pelas células linfocitárias dentre as células epiteliais, neurais e endoteliais, levando à destruição dos ácinos e ductos. Na conjuntiva, além dos efeitos secundários à inflamação glandular e ao déficit de lágrima, acredita-se que haja um efeito primário com infiltração linfocitária também nessa estrutura ocular (STERN et al., 2002).

4.7.2 O olho seco por deficiência aquosa tipo não Sjogren

Nesta categoria estão incluídas as condições onde haverá dano nas glândulas lacrimais, mas sem fatores imunológicos envolvidos. São elas: o olho seco por idade avançada, as condições que causam deficiência intrínseca da glândula, as condições adquiridas que danificam a glândula e a disautonomia familiar (DRY EYE WORKSHOP, 2007b).

Dentre as condições que levam à deficiência lacrimal intrínseca, existem: a ablação da glândula lacrimal que pode ser eletiva ou acidental em diversos casos (SCHERZ; DOHLMAN, 1975) e a alacrimia congênita ou agenesia de glândula lacrimal que ocorre na infância e pode estar associada à blefarofimose e síndromes como a Síndrome LADD (lacrimo-auriculo-dental-

digital), a Síndrome de Pierre-Robin e a síndrome de Agrove (ARYA et al., 2004; ATHAPPILLY; BRAVERMAN, 2009; HEGAB et al., 1991) .

O olho seco relacionado à idade é o mais comum da categoria do olho seco não Sjogren (LEMP, 1995). Características desse tipo de olho seco, quando comparadas às do tipo Sjogren, são a menor severidade, menor progressão da doença, idade mais avançada do diagnóstico, menor infiltração inflamatória, porém a frequência vem aumentando no decorrer dos anos (STAPLETON et al., 2017). Nesses casos, em contraste com o olho seco Sjogren, a predisposição genética tem um pequeno papel enquanto a ação hormonal é muito importante (SULLIVAN et al., 2017).

Como já relatado, o olho seco não Sjogren ainda pode ser causado por outras condições inflamatórias, como a sarcoidose, o linfoma, (DURKIN et al., 2007; PASADHIKA; ROSENBAUM, 2015) . Entre as condições adquiridas existem as conjuntivites cicatriciais como a doenças do enxerto versus hospedeiro, a necrose epidérmica tóxica ou a Síndrome de Stevens Johnsons, o pênfigo, o tracoma e os traumas físicos e químicos (BRON et al., 2017).

O estado hipossecratório lacrimal também pode ser devido à falência da unidade funcional lacrimal. Estas podem ser devido ao bloqueio aferente do arco reflexo, como nas alterações do trigêmeo ou de terminações nervosas da córnea, que cursará com olho seco, bloqueando a produção de lágrimas, que pode ocorrer com o uso de anestésico tópico, cirurgia refrativa e ceratites neurotróficas (BRON et al., 2017; DARTT, 2009; NETTUNE; PFLUGFELDER, 2010; PATEL; FRAUNFELDER, 2013) .

O uso de lentes de contato que também já foi aqui discutido, pode levar a olho seco devido a alterações da sensibilidade corneana, ocorrendo então um chamado desconforto ocular que muitas vezes é interpretado como olho seco (BRON et al., 2017).

A lesão da via do parassimpático pode causar lagofalmo e então evoluir para olho seco (TAMURA et al., 2004). E outra condição de alteração da inervação é o bloqueio das vias aferentes e eferentes como ocorre na disautonomia familiar, que é autossômica recessiva e ocorre devido à mutação no gene codificador de $I\kappa\beta$ quinase (GOLD-VON; AXELROD, 2006).

Existem condições ainda em que o uso de medicações podem reduzir a secreção de lágrimas, como, por exemplo, os antidepressivos, anticolinesterásicos, antipsicóticos, antiespasmódicos, anti-histamínicos, antiespasmódicos, quimioterápicos, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antitireoideanos e opiáceos (FRAUNFELDER; SCIUBBA; MATHERS, 2012; WONG et al., 2011) .

O diabetes também evolui com sintomas de olho seco, havendo evidências de alteração na estabilidade do filme lacrimal e na secreção glandular (GOEBBELS, 2000). Também está

associado à neuropatia periférica, pois a hiperglicemia leva ao dano glandular microvascular, além de causar a neuropatia autonômica e perda da sensibilidade corneana (LV et al., 2014).

4.7.3 O olho seco evaporativo

Como já observado, todo olho seco tem um componente evaporativo, até porque a hiperosmolaridade só ocorre quando aumenta a evaporação. O olho seco evaporativo ocorre quando há redução da umidade ocular ou perda da barreira evaporativa (DRY EYE WORKSHOP, 2007b). Esse tipo de olho seco pode ser subclassificado em olho seco relacionado às pálpebras ou relacionado à superfície ocular (BRON et al., 2017).

Os relacionados à pálpebra podem ser por disfunção meibomiana relacionada à idade (ARITA et al., 2009a), pois há redução de glândulas meibomianas, redução dos ácinos e dos diâmetros destes (VILLANI et al., 2013a); pode ser uma disfunção meibomiana por fatores hormonais pois sabemos que os andrógenos aumentam a queratinização e diminuem a estimulação à secreção de lipídios (KHANDELWAL; LIU; SULLIVAN, 2012; KNOP et al., 2011a) ; e, enfim a própria disfunção de glândulas meibomianas que é a causa mais comum de olho seco evaporativo (HENRIQUEZ; KORB, 1981). Essa última patologia se inicia com a alteração na secreção de lipídios para o filme lacrimal e está relacionada também a outras blefarites (BLACKIE et al., 2010).

A definição de disfunção meibomiana pelo TFOS DEWS II é: “uma disfunção das glândulas de meibomius caracterizada por obstrução dos ductos terminais, e /ou alterações na quantidade / qualidade da secreção da glândula; o que resulta em alteração do filme lacrimal, irritação, inflamação e doença da superfície ocular” (BRON et al., 2017).

A disfunção meibomiana pode ser ainda primária, quando ocorre espontaneamente sem estar associada a doenças e aumenta com a idade; já a secundária pode estar associada à pálpebra flácida, tatuagem palpebral (BLACKIE; KORB, 2015; CHHADVA et al., 2016) , rosácea, dermatite seborreica, psoríase, ictiose, doenças inflamatórias das pálpebras e exposição química como ao conservante cloreto de benzalcônio (BRON et al., 2017; MCCULLEY; DOUGHERTY; DENEAU, 1982; MCCULLEY; SCIALIS, 1977) .

A disfunção meibomiana pode se apresentar em formas cicatriciais ou não. Nas formas cicatriciais, ocorre obstrução dos ductos glandulares por alongamento e estreitamento dos mesmos e cicatrização da conjuntiva (FOULKS; BRON, 2003). Na forma não cicatricial, os ductos são obstruídos por processo de queratinização (GUTGESELL; STERN; HOOD, 1982).

A disfunção meibomiana pode vir associada à blefarite anterior, principalmente quando associada a rosácea e dermatite seborreica. Isso se deve em geral às bactérias da flora palpebral

cujas enzimas lipolíticas são capazes de degradar meibômio com produção de espécies alteradas de lipídios que podem irritar a pele local (DOUGHERTY; MCCULLEY, 1986; LEMP; NICHOLS, 2009; MCCULLEY; DOUGHERTY, 1986) . Outra causa importante de blefarite é o parasita *Demodex*, que aumenta com a idade, podendo apresentar-se nos cílios, o *Demodex follicularium* e nas glândulas meibomianas, que são os *Demodex brevis* (CZEPITA et al., 2007) (NG; BITTON, 2014).

Outras condições que podem evoluir com disfunção meibomiana são a agenesia da glândula, a distiquíase, e outras doenças hereditárias raras como a displasia ectodérmica anidrótica, epidermólise bolhosa e ictiose (BRON; MENGHER, 1987; ERICKSON et al., 2001).

As desordens palpebrais ainda podem ser quanto à abertura, dinâmica e congruência palpebral. As alterações de fechamento palpebral podem causar graus de lagofalmo aumentando a exposição ocular e a evaporação (TSUBOTA; NAKAMORI, 1995). A paralisia do nervo facial pode levar a um lagofalmo e assim cursar com olho seco (REES; JELKS, 1981). A doença de Graves também é uma causa de aumento da exposição do globo ocular causando mais olho seco (YOKOI; BRON; GEORGIEV, 2014). A doença de Parkinson também pode levar à alteração do piscar pela oftalmoplegia (REDDY et al., 2013).

A deficiência de vitamina A é outra causa de olho seco por estar relacionada ao crescimento epitelial, à proliferação e à diferenciação celular (FUCHS; GREEN, 1981). A deficiência de vitamina A causa xeroftalmia que cursa com cegueira noturna, xerose conjuntival, manchas de Bitot e queratomalácia (SOMMER, 1998). E duas formas de olho seco podem ocorrer, uma por perda de umidade na superfície ocular e outra por déficit na secreção glandular (SOMMER; EMRAN, 1982).

4.8 Classificação baseada na severidade do olho seco

Esta foi adaptada e modificada pelo DEWS (*Dry Eye Workshop*), a partir do esquema proposto pelo painel Delphi (DRY EYE WORKSHOP, 2007a; BEHRENS et al., 2006). Consiste na classificação do olho seco em graus 1 a 4 (leve a severo), que é a graduação baseada na frequência ou intensidade em que ocorrem os seguintes critérios: desconforto ocular (sintomas de olho seco), distúrbios visuais, coloração corneana e conjuntival, injeção conjuntival, alterações da lágrima, disfunção meibomiana, *But time (Break up time)* ou tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL), e teste de Schirmer (Figura 4).

Figura 4 - Classificação de severidade do olho seco (DEWS)

Tabela 1. Categorização da gravidade do olho seco (baseado no DEWS)

Gravidade do olho seco	1	2	3	4
Desconforto, gravidade e frequência	Leve e/ou episódico; ocorre sob estresse ambiental	Episódico moderado ou crônico; com ou sem estresse	Grave frequente ou constante; sem estresse	Grave e/ou incapacitante e constante
Sintomas visuais	Ausentes ou episódicos leves	Incomodam ou limitam atividades; episódicos	Incomodam, limitam atividades constantemente e/ou cronicamente	Constante e/ou possivelmente incapacitante
Injeção conjuntival	Ausente ou leve	Ausente ou leve	+ / -	+ / ++
Coloração conjuntival	Ausente ou leve	Variável	Moderada a acentuada	Acentuada
Coloração corneal	Ausente ou leve	Variável	Acentuada central	Erosões puntactas graves
Sinais em córnea e lágrima	Ausentes ou leves	Debris leves, diminuição menisco	Ceratite filamentar, adesão de muco, aumento debris lacrimais	Ceratite filamentar, adesão de muco, aumento debris lacrimais, ulceração
Pálpebras / Glândulas meibomianas	DGM* variavelmente presente	DGM* variavelmente presente	Frequente	Triquíase, queratinização, simbléfaro
TFBUT**	Variável	≤ 10	≤ 5	Imediato
Schirmer (mm/5min)	Variável	≤ 10	≤ 5	≤ 2
*DGM= disfunção de glândulas lacrimais				
**TFBUT= tear film break-up time (tempo de ruptura do filme lacrimal)				

Legenda: Classificação de severidade do olho seco, graduada de 1 a 4. DEWS: *Dry Eye Workshop*
 Fonte: Fonseca, E.C., Arruda, G. V., Rocha, E. M. Olho seco: etiopatogenia e tratamento Arq. Bras. Oftalmol. 2010;73(2):197-203. Baseado no. DEWS: *The definition and classification of dry eye disease; 2007, reprinted from Behrens et al., 2006.*

4.9 A Iatrogenia e o olho seco

Iatrogenia significa uma condição clínica patológica desenvolvida por um medicamento em geral prescrito por um profissional de saúde (MULLNER, 2009). O olho seco pode ser causado por diversos medicamentos sistêmicos ou tópicos, uso de lentes de contato e até mesmo procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos oftalmológicos ou não (DRY EYE WORKSHOP, 2007b). As principais causas de olho seco iatrogênico são: medicamentos tópicos ou sistêmicos, uso de lentes de contato, cirurgias oftalmológicas como a refrativa e ceratoplastias, facectomia, cirurgias conjuntivais, palpebrais, de glaucoma, vitrectomias, cirurgias de estrabismo, implante

de anel corneano, uso de toxina botulínica, *crosslinking*, procedimentos estéticos e outras condições como a doença do enxerto versus hospedeiro (GOMES et al., 2017).

Enfatizamos nas iatrogenias aquelas causadas por medicações. As classes de medicamentos sistêmicos que podem estar relacionadas a olho seco são: anti-inflamatórios, diuréticos, vasodilatadores, analgésicos, sulfoniureias, agentes para úlceras gástricas, ansiolíticos, glicosídeos cardiológicos, hipotensores, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos, corticoides, quimioterápicos, ácido retinoico, aspirina, biofosfonados, ibuprofeno, clofazimina (KIM et al., 2012; KLEIN et al., 2012; MAINO; TRAN; MEHTA, 2000; MATHERS et al., 1991a; SCHEIN et al., 1999) .

Com relação aos medicamentos tópicos, os estudos mais realizados são aqueles com pacientes que têm glaucoma ou hipertensão ocular e usam colírios antiglaucomatosos (ROSSI et al., 2009) . Um estudo com 9658 pacientes com glaucoma avaliou a prevalência de sintomas como “queimação”, “sensação de corpo estranho” e “sensação de olho seco”, e os resultados foram 47,5%, 41,9% e 34,9% respectivamente, o que melhorou significativamente após o uso de colírios sem conservantes (JAENEN et al., 2007).

Fatores que pioravam os sintomas de olho seco eram: a duração do tratamento de glaucoma, a presença do conservante cloreto de benzalcônio, severidade do glaucoma e a pressão intraocular mais alta (ERB; GAST; SCHREMMER, 2008; FECHTNER et al., 2010) .

Apesar de estudos demonstrarem que os colírios de glaucoma com preservativo causavam mais instabilidade lacrimal do que os sem preservativo (BAUDOIN; DE LUNARDO, 1998; ISHIBASHI; YOKOI; KINOSHITA, 2003), outros estudos com olopatadina e epinastina tópicas apresentaram alterações no filme mas não atribuídas ao cloreto de benzalcônio, que era o conservante do colírio (VILLAREAL; FARLEY; PFLUGFELDER, 2006).

Os mecanismos pelos quais as medicações tópicas podem agir causando olho seco são diversos: efeito tóxico, inflamatório, alérgico na lágrima; alteração na camada lipídica, alteração na secreção aquosa, redução de células caliciformes, danos à conjuntiva e córnea, danos aos nervos corneanos por efeito neurotóxico e alterações na pele palpebral ou glândulas de Meibômius (GOMES et al., 2017).

O papel dos preservativos e excipientes é evitar a contaminação por microrganismos na medicação. Os preservativos que constituem os colírios são em geral da família do mercúrio, derivados do álcool, parabens, EDTA e clorexidina; porém os derivados de componentes quaternários da amônia têm sido os mais utilizados como conservantes devido ao perfil mais seguro e menor potencial alergênico. O BAK é um cloreto de alcilbenzildimetilamônio,

formado de cadeias de C12 e C14 e comumente usado em concentrações entre 0,004 e 0,02% (GOMES et al., 2017).

Estudo *in vitro* e em modelos animais demonstrou que o BAK tem efeito citotóxico em vários tecidos oculares em concentrações até menores que as encontradas na maioria dos colírios (BAUDOUIN et al., 2010). Ele causa olho seco por vários mecanismos, desde o efeito direto tóxico e inflamatório, até o efeito de detergente que já foi demonstrado em estudos em animais (BAUDOUIN et al., 2010).

Foi evidenciada em estudos a redução de células caliciformes com o uso do BAK e ainda a redução de MUC1 e MUC16 (CHUNG et al., 2006; HERRERAS et al., 1992) . Ocorreu também aumento da osmolaridade com uso de colírios com esse preservativo (LABBÉ et al., 2012). O aumento da permeabilidade do epitélio corneano também foi uma alteração que contribuía para o olho seco (GÖBBELS; SPITZNAS, 1992). O BAK também pode causar efeito neurotóxico nas terminações nervosas do trigêmeo, reduzindo, assim, a sensibilidade da córnea (SARKAR et al., 2012).

Estudos experimentais com BAK evidenciaram um efeito direto pró-inflamatório causando a produção de citocinas e aumento de receptores de citocinas e havendo adicionalmente quebra da tolerância imunológica em camundongos (DENOYER et al., 2012; GALLETI et al., 2013) . Vários outros conservantes para colírios têm demonstrado causar menos efeito citotóxico, como o Purite®, Poliquad® e SofZia®, porém mais estudos são necessários para avaliar o efeito destes na lágrima e a tolerância em pacientes com olho seco (BAUDOUIN et al., 2010; BRIGNOLE-BAUDOUIN et al., 2011; LEE et al., 2015) .

O que se deve fazer no caso de pacientes com olho seco em que não seja possível a troca de um colírio preservado por um não preservado, é reduzir pelo menos o número de colírios com conservantes, visto que os efeitos prejudiciais do BAK são dose-dependente (GOLDBERG et al., 2015; JAENEN et al., 2007) . Se o caso de olho seco for muito severo e não houver como trocar por um colírio não preservado, a opção seria tratar o glaucoma cirurgicamente ou usar outras opções de preservativos, que podem ser menos danosos apesar de poucos estudos no momento (GOMES et al., 2017; KAHOOK; NOECKER, 2008; LEE et al., 2015) .

4.10 O diagnóstico do olho seco

Os melhores testes diagnósticos do olho seco de acordo com o TFOS DEWS II, são aqueles o menos invasivo possível, com melhor sensibilidade e especificidade, melhor nível de evidência positiva e que o médico possa dispor deste teste com o menor nível de instrumentos e especialização possível (WOLFFSOHN et al., 2017).

Apesar de muitas vezes os sintomas não se correlacionarem com os sinais clínicos de olho seco, pois isso varia de acordo com o tipo de olho seco e com o paciente, é muito importante avaliar os sintomas principalmente para verificar a resposta a um tratamento ou até mesmo ver a evolução e progressão da doença. Existem métodos objetivos para mensurar os sintomas que são os questionários validados (WOLFFSOHN et al., 2017).

O questionário que atualmente é o mais utilizado é o OSDI, que consiste em perguntas sobre a frequência dos sintomas, a relação com fatores ambientais e como a visão influencia na qualidade de vida (SCHIFFMAN et al., 2000) (ANEXO A). Outros questionários que podem ser utilizados são: o DEQ-5 (*Dry eye questionnaire*), o SANDE (*Symptoms analysis in dry eye*) (CHALMERS; BEGLEY; CAFFERY, 2010; SCHAUMBERG et al., 2007), o IDEEL (*Impact of dry eye on everyday life*) (ABETZ et al., 2011), MQ (*McMonnie's questionnaire*) (MCMONNIES; HO, 1987), OCI (*Ocular confort index*) (JOHNSON; MURPHY, 2007), SPEED (*Standard Patient Evaluation with Dry Eye*) (BLACKIE et al., 2009), além de outros questionários mais específicos para usuários de lentes de contato (BEGLEY et al., 2001) (CHALMERS et al., 2012) (WOLFFSOHN et al., 2017).

Como o olho seco causa muita disfunção visual, devido à alteração no filme lacrimal pré-corneano e às alterações da superfície ocular, este é um parâmetro que pode ser avaliado no diagnóstico. E além dos questionários já descritos como o OSDI (SCHIFFMAN et al., 2000), e o DEQ-5 (CHALMERS; BEGLEY; CAFFERY, 2010), existem outros que podem ser utilizados como o NEI VQF-25 (*National Eye Institute Questionnaire*) (LI et al., 2012a), e o CVSS17 (*Computer-vision symptom scale*) (GONZÁLEZ-PÉREZ et al., 2014).

A acuidade visual deve ser avaliada nos pacientes com olho seco tanto de perto como de longe, e em geral melhora muito após instilação de colírios de lágrimas artificiais nesses pacientes (NILFOROUSHAN; LATKANY; SPEAKER, 2005). Outra acuidade avaliada é a funcional, que é definida como aquela visão utilizada para atividades da vida diária (GOTO et al., 2002), e está reduzida em casos de olho seco devido à irregularidade da superfície ocular e aberrações visuais (GOTO et al., 2002; ISHIDA et al., 2005; WOLFFSOHN et al., 2017).

As aberrações podem ser avaliadas através de *wavefront* (aberrômetro) (WOLFFSOHN et al., 2017). Os pacientes que realizam cirurgia refrativa tipo LASIK com olho seco tinham bem mais aberrações do que os pacientes saudáveis em pós operatório dessa cirurgia, assim como as queixas de “flashes” de luz que são mais comuns em pacientes com olho seco (MONTÉS-MICÓ; CÁLIZ; ALIÓ, 2004; WOLFFSOHN et al., 2017).

A instabilidade do filme lacrimal é um dos principais critérios diagnósticos para olho seco (SWEENEY; MILLAR; RAJU, 2013). Os testes atuais para avaliar a estabilidade são: o

tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) ou *Tear Film Break-up Time* (TFBUT) (LEMP et al., 1970), o tempo de ruptura da fluoresceína (FBUT), o tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo (NIBUT), entre outros (MENGHER et al., 1985b; WANG et al., 2018) .

O TRFL corresponde ao tempo de ruptura do filme lacrimal, ou seja, o aparecimento da primeira mancha sem filme na superfície ocular, medido no intervalo entre duas piscadas, solicitando para que o paciente pisque uma vez e aguarde com olhos abertos. Dessa forma, esse tempo é verificado na lâmpada de fenda (LEMP et al., 1970; WOLFFSOHN et al., 2017) .

O FBUT é avaliado após instilar colírio de fluoresceína para melhorar a visibilidade da primeira mancha de ruptura do filme lacrimal, sendo o valor de referência da normalidade de 10 segundos (LEMP; HAMILL, 1973; MENGHER et al., 1985b) . A especificidade e sensibilidade desse teste são de respectivamente 61,6% e 72,2% em pacientes com Sjogren (VITALI; MOUTSOPOULOS; BOMBARDIERI, 1994), e embora em outros tipos de olho seco não tenha sido tão sensível (LEMP et al., 2011), na prática clínica é um dos principais exames diagnósticos (CARDONA et al., 2011).

O NIBUT é uma avaliação não invasiva do TBUT, sendo seus valores de referência um pouco mais curtos que os demais (GUMUS et al., 2011). Consiste em observar o reflexo das manchas de ruptura do filme lacrimal (WANG et al., 2018), o que pode também ser avaliado através dos discos de plácido nas topografias, ou através de um instrumento específico chamado *Keratograph* (Oculus®) o qual avalia especificamente essas irregularidades do filme lacrimal através de um software específico (BEST; DRURY; WOLFFSOHN, 2012; LIU; PFLUGFELDER, 1999) .

Outro instrumento que vem sendo pesquisado é o topógrafo E300 (Medmont International®, Austrália), que realiza a mensuração da qualidade do filme lacrimal através de videoceratoscopias de alta velocidade, com análise dos anéis que se formam radialmente ao centro da imagem, e as variações dessas radiações indicariam a instabilidade do filme lacrimal, podendo estimar o NIBUT (DOWNIE, 2015; KOPF et al., 2008) .

A interferometria também é usada para avaliar de forma não invasiva a ruptura do filme lacrimal (CRAIG; TOMLINSON, 1997). Alguns instrumentos com esse propósito, que medem a camada lipídica do filme lacrimal, são o TearScience e LipView, porém a desvantagem desses equipamentos é que não conseguem avaliar a ruptura do filme em todas as regiões da córnea (BLACKIE et al., 2009; FINIS et al., 2013; GUILLON et al., 1997) . Portanto, a sensibilidade e especificidade do NIBUT variam de acordo com a técnica utilizada desde 82% a 84% de sensibilidade e 76% a 94% de especificidade (DOWNIE, 2015; HONG et al., 2013; MENGHER et al., 1985a) .

A termografia de infravermelho avalia a temperatura no momento da evaporação do filme lacrimal entre uma piscada e outra, por isso consegue analisar a estabilidade do filme lacrimal (TAN et al., 2009). Em pacientes com olho seco, a temperatura de resfriamento da superfície ocular é mais rápida do que em indivíduos normais, demonstrando que a evaporação ocorre precocemente nessa patologia, principalmente em casos de olho seco do tipo evaporativo (ABREAU et al., 2016; CRAIG et al., 2000) . Esse teste está bem correlacionado com os resultados do FBUT; e sua sensibilidade e especificidade podem alcançar 80% (SU et al., 2011) (LI et al., 2015b).

A osmolaridade é um teste muito importante para diagnosticar olho seco. Existe uma variação de osmolaridade entre um olho e outro que aumenta no olho seco, e mais ainda quanto maior for a severidade da patologia (LEMP et al., 2011; WOLFFSOHN et al., 2017) . Essa variação entre os olhos pode diminuir com o tratamento satisfatório da doença (LIU et al., 2009; SULLIVAN et al., 2012). Sullivan relatou que, havendo uma diferença de 8mOsm/l de variação entre um olho e outro já pode ser considerado olho seco (SULLIVAN et al., 2012)

Quando se mede a osmolaridade do filme lacrimal em pacientes com olho seco repetidas vezes, a variação nos valores é muito alta quando comparada aos indivíduos saudáveis, provavelmente pela maior taxa de evaporação e instabilidade do filme lacrimal nesses pacientes (KEECH; SENCHYNA; JONES, 2013; LIU et al., 2009; SULLIVAN, 2014) .

O valor médio normal da osmolaridade é de $302 \pm 5,9$ mOsm/L (TOMLINSON et al., 2006), e varia em geral com a secreção, evaporação lacrimal e o ato de piscar (BRON, 2015). Ainda há uma variação entre os dois olhos de $6,9 \pm 5,9$ mOsm/L (SULLIVAN; PEPOSE; FOULKS, 2015) . Os valores no olho seco são de aproximadamente 500 mOsm/L, e acredita-se que, com 450 mOsm/L já existem sintomas de olho seco (BEGLEY et al., 2006) (BRAUN et al., 2014). Olhos secos normais, leves, moderados e severos têm valores médios de osmolaridade de aproximadamente 302 ± 8 mOsm / L, 315 ± 10 mOsm / L e 336 ± 022 mOsm / l, respectivamente (SULLIVAN et al., 2010)

A taxa de evaporação quando aumentada indica instabilidade do filme lacrimal devido à alteração da camada lipídica e está associado a olho seco (CRAIG; TOMLINSON, 1997; ROLANDO; REFOJO; KENYON, 1983; WILLCOX et al., 2017) . Esta pode ser mensurada através de um óculos com copo de proteção sobre a superfície ocular por higrimetria (ROLANDO; REFOJO, 1983). A taxa de evaporação pode ser piorada pelo uso de lentes de contato ou fatores ambientais como baixa umidade (ABUSHARHA; PEARCE, 2013; GUILLON; MAISSA, 2008) . A taxa de evaporação pode ser medida por câmera de termografia infravermelha (PURSLOW; WOLFFSOHN; SANTODOMINGO-RUBIDO, 2005).

As recomendações com relação aos testes da estabilidade do filme lacrimal são que o clínico deve ser cauteloso visto que existem muitas variações (SULLIVAN et al., 2012). A termografia e taxa de evaporação não apresentam técnicas bem estabelecidas, e o NIBUT tem sido preferido aos FBUT, porém as duas técnicas são bem sensíveis (BEST; DRURY; WOLFFSOHN, 2013; BRON et al., 2007) . Deve-se ressaltar que mais estudos são necessários para melhor padronização das técnicas, e que as não invasivas devem ser priorizadas antes dos procedimentos invasivos (WOLFFSOHN et al., 2017).

O volume da lágrima também é muito importante no diagnóstico de olho seco mesmo nos tipos evaporativos. Os tipos de testes para mensurar o volume lacrimal são: a meniscometria, fita de leitura do fenol e o teste de Schirmer (WOLFFSOHN et al., 2017).

A meniscometria consiste em medir o menisco lacrimal que é o filme formado entre a conjuntiva bulbar e as margens das pálpebras (WOLFFSOHN et al., 2017). A lâmpada de fenda possui estrutura para avaliar a altura do menisco lacrimal, a curvatura e a área seccional (GOLDING; BRUCE; MAINSTONE, 1997; MAINSTONE; BRUCE; GOLDING, 1996) . Porém, apesar de o volume reduzido do menisco estar relacionado a olho seco, essa medida tem várias limitações como ser operador e aparelho dependente, e variar muito com a hora do dia, o grau de umidade do ambiente, iluminação, tempo de uma piscada a outra e até de onde se mede esse filme (DRY EYE WORKSHOP, 2007c; JOHNSON; MURPHY, 2007; NICHOLS; MITCHELL; ZADNIK, 2004) .

Existem formas automatizadas de medir o menisco como a vídeo-meniscometria, a meniscometria por tomografia de coerência óptica (OCT) e recentemente através de um aplicativo de iPod (®Apple) que consegue mensurar a altura do menisco a uma distância de 50cm (BANDLITZ et al., 2014a, 2014b) . O OCT é uma boa técnica rápida e não invasiva para avaliar o menisco, porém depende de treinamento do observador e é necessário um software validado que analise as medidas sem sofrer interferências da superfície ocular ou do pisca do paciente (AKIYAMA; USUI; YAMAGAMI, 2015; TITTLER et al., 2011) .

O teste do fenol consiste em um fio de algodão embebido com fenol, o qual fica vermelho quando tem quantidade suficiente de lágrimas pois está num meio com PH fisiológico entre 7 e 8. No olho seco, o fio fica amarelo (DE MONCHY et al., 2011). Porém, existe muita controvérsia entre a associação de olho seco e esse teste (MILLER et al., 2004; TOMLINSON; BLADES; PEARCE, 2001) .

O teste de Schirmer é um teste para avaliar a secreção lacrimal. Consiste em duas tiras de papel filtro inseridas no terço lateral das margens palpebrais de cada olho, e solicita-se que

o paciente deixe os olhos fechados levemente. Depois de 5 minutos as fitas são removidas dos fundos de saco palpebrais e mede-se em milímetros quanto da fita está umedecido.

Figura 5 - Teste de Schirmer



Fonte: <http://www.iocflorianopolis.com.br/exame/33/teste-de-schirmer-para-olho-seco>

DRY EYE WORKSHOP. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The Ocular Surface*, v. 5, n. 2, p. 108–152, abr. 2007c

O valor de referência é de 15mm, e estudos demonstram que valores inferiores a 10mm são considerados olho seco moderado, e inferior a 5mm olho seco severo, sendo que a maioria dos estudos mostram um ponto de corte entre 5mm e 10mm (DRY EYE WORKSHOP, 2007c) (DE MONCHY et al., 2011) e com variação na sensibilidade entre 77% e 85%; e especificidade entre 70% e 83% (VAN BIJSTERVELD, 1969; VITALI; MOUTSOPOULOS; BOMBARDIERI, 1994; WOLFFSOHN et al., 2017). O Schirmer que tem melhor sensibilidade e repetibilidade é o sem anestesia e com olhos fechados (NICHOLS; MITCHELL; ZADNIK, 2004; SERIN et al., 2007) .

Uma variação do método de Schirmer consiste em realizar a meniscometria através de fita específica dentro do menisco por 5 segundos, o que se chama de meniscometria em fita (WOLFFSOHN et al., 2017). Essa técnica, com pontos de corte de 4mm ou menos, quando associada ao TBUT, pode chegar a uma sensibilidade e especificidade para olho seco de 81% e 99% respectivamente (DOGRU et al., 2006; IBRAHIM et al., 2011) .

O teste de Schirmer, apesar de ser variável e invasivo, é um dos testes de escolha no diagnóstico de olho seco do tipo por deficiência aquosa como na Síndrome de Sjogren (WOLFFSOHN et al., 2017) (VITALI et al., 2002). Porém, quando o olho seco é evaporativo, por disfunção meibomiana, ou então quando o volume da região interpalpebral é reduzido, ele pode ter resultados questionáveis (WOLFFSOHN et al., 2017).

Outro teste é avaliar a cristalização da lágrima que no olho seco forma um padrão tipo ramificação como em folha, pode ser um teste grosseiro para avaliar a qualidade da lágrima; e para que ocorra essa cristalização, o ambiente deve estar entre 20 e 26 graus Célsius e numa umidade de mais que 50% (MASMALI; PURSLOW; MURPHY, 2014). Os padrões de ramificações no olho saudável são densas e compactas enquanto no olho seco é um padrão ausente ou fragmentado (MASMALI et al., 2015). É muito utilizado em usuários de lentes de contato para avaliar tolerância, e tem boa sensibilidade em Síndrome de Sjogren e olho seco de artrite reumatoide, mas, em outros casos de olho seco, é bem variável (ALBACH; LAUER; STOLZE, 1994; MASMALI et al., 2015; RAVAZZONI et al., 1998; VAIKOSSIS; GEORGIU; NOMICARIOS, 1994).

A avaliação da coloração da superfície ocular é um método de diagnosticar olho seco, visto que a coloração punctata é um tipo de sinal de olho seco e de outras doenças da superfície ocular. Pode ser avaliada através de instilação de colírios corantes, como a fluoresceína, a lisamina verde e o rosa bengala (BRON et al., 2015).

Ocorre coloração com fluoresceína quando há algum dano no glicocálice das células viáveis ou de suas junções ou aderências entre elas (BRON et al., 2015; FEENSTRA; TSENG, 1992). A coloração com rosa bengala acontece quando existe defeito de mucina sobre as células, assim como células mortas ou degeneradas (ARGÜESO et al., 2006; KHAN-LIM; BERRY, 2004). Entretanto, a rosa bengala é tóxica para as células epiteliais in vitro, enquanto a lisamina verde e a fluoresceína são bem melhor toleradas para a superfície ocular (KORB et al., 2008; MANNING; WEHRLY; FOULKS, 1995).

Existem vários sistemas para graduar a coloração da superfície ocular, dentre os quais estão o sistema de van Bijsterveld (VAN BIJSTERVELD, 1969), o guia do National Eye Institute Workshop (LEMP, 1995), o CLEK (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconnus*) (BARR et al., 1999), o esquema Oxford (BRON; EVANS; SMITH, 2003), o índice de combinação área-densidade (MIYATA et al., 2003) e o esquema *Sjogren International Collaborative Clinical Alliance Ocular Staining Score* (WHITCHER et al., 2010). A coloração corneana e conjuntival tem sido correlacionada com a severidade do olho seco, mas, em casos leves e moderados, há pouca correlação (TOMLINSON et al., 2006).

A citologia de impressão tem sido usada para avaliar doenças da superfície ocular como neoplasias déficit de células tronco, olho seco e outras infecções virais (TOLE; MCKELVIE; DANIELL, 2001). Na década passada era o exame padrão para avaliar metaplasia celular e a densidade de células caliciformes conjuntivais para diagnosticar e monitorar o olho seco (MRUGACZ et al., 2008). As células são analisadas por imunohistoquímica, microscopia,

immunoblotting, PCR (*Polimerase Chain Reaction*) ou citometria de fluxo a depender do tipo de investigação (BRIGNOLE et al., 2001).

O sistema de graduação de metaplasia celular mais usado é o de Nelson (NELSON; HAVENER; CAMERON, 1983), que avalia a densidade, morfologia, afinidade da coloração citoplasmática e raio do núcleo/citoplasma das células epiteliais e caliciformes da conjuntiva (ZUAZO et al., 2014).

A avaliação de dobras conjuntivais paralelas à pálpebra (LIPCOF) são pregas na conjuntiva bulbar na região do quadrante inferior lateral, paralelas à margem palpebral inferior, podendo ser diagnóstico diferencial de conjuntivocalázia (PULT et al., 2015b). A redução de mucina piora os LIPCOF (BERRY et al., 2008), e está bem relacionada a epitelopatias (PULT; PURSLOW; MURPHY, 2011). Os LIPCOF estão também correlacionados ao piscar ser completo ou não, à velocidade do piscar e à viscosidade da lágrima (PULT et al., 2015b; PULT; RIEDE-PULT; MURPHY, 2013).

Pacientes com alto grau de LIPCOF em geral apresentam olho seco (HÖH et al., 1995). Um estudo demonstrou que a avaliação do NIBUT associado a presença de LIPCOF é uma excelente associação no diagnóstico de olho seco (PULT; PURSLOW; MURPHY, 2011). Usando uma escala de graduação do LIPCOF, um ponto de corte de dois (avaliando número de dobras) tem tido uma sensibilidade e especificidade de 70% e 91% respectivamente (PULT et al., 2008) (BERRY et al., 2008). O LIPCOF também pode ser melhor avaliado através de OCT e fotografia de *Scheimpflug* (HÖH et al., 1995).

Outro exame que também caracteriza o dano à superfície ocular é a microscopia confocal in vivo, que é uma técnica não invasiva que permite avaliar o dano celular no olho seco (ALHATEM; CAVALCANTI; HAMRAH, 2012). Esse exame analisa a redução de densidade de células corneanas e epiteliais conjuntivais, metaplasia escamosa conjuntival e alterações nos nervos corneanos (DEL CASTILLO et al., 2004; VILLANI et al., 2011; WOLFFSOHN et al., 2017). A habilidade preditiva no diagnóstico do olho seco é desconhecida, e esse exame em geral não faz parte da rotina clínica do olho seco, apesar de ser tão efetiva quanto a citologia de impressão no diagnóstico dessa patologia (KOJIMA et al., 2010).

A avaliação da sensibilidade ocular também pode ser utilizada para investigar alterações de superfície ocular, e é realizada através do estesiômetro de Cochet-Bonnet ou o de não contato com jato de ar. Quando está reduzida, significa que há distúrbios epiteliais ou ceratopatias neurotróficas (NISHIDA, 2005). Para avaliar olho seco, o mais eficaz seria verificar a sensibilidade da conjuntiva palpebral, tendo sido observada uma especificidade de mais de 96%

para olho seco, embora tenha uma sensibilidade de apenas 19% (COX; NICHOLS, 2015; VERSURA; PROFAZIO; CAMPOS, 2010).

A inflamação é um marcador importante de olho seco e de sua severidade, mas não é específico de olho seco, podendo ser encontrada em várias doenças sistêmicas (PFLUGFELDER et al., 1990; WEI; ASBELL, 2014). Nas doenças autoimunes como Sjogren, Lúpus, artrite reumatoide, hepatites crônicas, doenças do tecido conjuntivo, Síndrome de Stevens Jonhsons, Síndrome do enxerto versus hospedeiro, existem marcadores inflamatórios específicos para diagnosticar cada etiologia (WOLFFSOHN et al., 2017).

Um dos sinais mais comuns de inflamação ocular é a hiperemia conjuntival (PAPAS, 2000), que evidencia a vasodilatação reativa a um estímulo patológico, mas também pode ocorrer em injúrias químicas, conjuntivites infecciosas ou alérgicas. É um sinal que pode ser facilmente avaliado apenas com a lâmpada de fenda (WOLFFSOHN et al., 2017).

As metaloproteinases da matriz são outro tipo de marcadores que podem ser solicitados para diagnóstico de inflamação. Estas são proteases liberadas na lágrima no olho seco (WILLCOX et al., 2017). O nível de metaloproteinases aumentado reflete a perda da função de barreira da lágrima, visto que destroem as junções intercelulares das células do epitélio da superfície ocular. Existe um teste que detecta MMP-9 em dez minutos chamado InflammDry® (Rapid Pathogen Screening, Inc. Sarasota, FL-USA) (348), cujo resultado acima de 40ng/ml é considerado positivo para inflamação (KAUFMAN, 2013).

Outros marcadores importantes são as citocinas. Por exemplo, a elevação das subclasses de Th1 e Th17 sugere envolvimento de células T na patogênese do olho seco (TONG et al., 2014). Porém, em geral, as mais específicas pra esta patologia são Th1, Th2 e Th17 e principalmente a primeira (MEADOWS; DIONNE; NICHOLS, 2016).

Outros marcadores que podem ser mensurados são por exemplo o fator alfa de necrose tumoral, o interferon gama, a IL-1 beta, a IL-6, o fator de crescimento epidérmico, fractalkina, IP-10, e fator de crescimento vascular endotelial. Quimocinas da lágrima, como a CXCL-9, 10, 11 e a CXR-3, também podem ser pesquisadas (BENITO et al., 2014; MALESÍNSKI; BAKUNOWICZ-ŁAZARCZYK; WYSOCKA, 2008; WEI et al., 2013). Existem variações na concentração de algumas interleucinas em cada hora do dia, portanto essa é uma limitação destes testes (BENITO et al., 2014).

Outro marcador que pode ser pesquisado é o HLA-DR, um antígeno MHC Classe-II, que indica a perda da supressão imunológica da superfície ocular. Ela pode ser avaliada através de uma membrana específica de impressão chamada Eyeprim™ (Opia Thecnology, Paris-France) (TOMLINS et al., 2013). Embora alguns autores terem demonstrado que existe

associação desse marcador com olho seco, vários outros estudos demonstraram que o valor desse marcador é muito variável, podendo ir de 5% a 54%, portanto tendo pobre correlação com olho seco (BAUDOUIN et al., 2015; EPSTEIN et al., 2013).

As imagens confocais in vivo podem avaliar inflamação celular através de parâmetros como células corneanas dendríticas, células estromais ou conjuntivais hiper-refletivas, e infiltração inflamatória meibomiana (VILLANI et al., 2007; WAKAMATSU et al., 2010; WOLFFSOHN et al., 2017). Portanto esses parâmetros têm sido associados com outros marcadores inflamatórios e com sinais de olho seco (VILLANI et al., 2013b).

A propedêuticas das pálpebras é muito importante no diagnóstico de olho seco. A epitelopatia causada pela fricção das pálpebras é uma doença que ocorre muito em olho seco. Em geral é diagnosticada através de coloração quando se instila fluoresceína ou lisamina verde, avaliada com a lâmpada de fenda, e é uma desordem palpebral levando a essa patologia (BERRY et al., 2008; PULT et al., 2008).

A interferometria é um exame que pode detectar a espessura da camada lipídica do filme lacrimal, que, como previamente citado é de extrema importância como barreira contra o aumento de evaporação da lágrima (CRAIG; TOMLINSON, 1997). Os interferômetros no mercado são o Tearscope, Keeler, Windsor-UK) (154), o DR-1 system (Kowa, Nagoya, Japan) e o Lipview (TearScience, Morrisville, NC) (GOTO; TSENG, 2003). O último é um novo instrumento automatizado para avaliar a espessura da camada lipídica do filme lacrimal, e tem uma sensibilidade de 65,8% e especificidade de 63,4%, com um ponto de corte de 75nm de espessura da camada lipídica para disfunção meibomiana mas o ponto de corte para olho seco ainda não foi estabelecido (FINIS et al., 2013).

A meibografia é outro exame palpebral para avaliar a morfologia da glândula lacrimal, cuja técnica original consiste em everter as pálpebras, usar luz branca por transiluminação e, através de uma câmera de vídeo específica avaliar a estrutura glandular (JESTER et al., 1982). Aria et al desenvolveram um sistema com lâmpada de fenda de não contato, com uma câmera de vídeo com infravermelho própria, através do qual a obtenção da imagem consome menos tempo que os demais sistemas (ARITA et al., 2008). E recentemente vários sistemas têm sido desenvolvidos, portáteis, com canetas acopladas a câmeras especiais, que capturam os vídeos e imagens de forma similar às meibografias (ARITA et al., 2013; PULT; RIEDE-PULT, 2012).

A meibografia isoladamente não é um bom teste diagnóstico para olho seco, porém quando os parâmetros do escore meibomiano são associados com a clínica do paciente e sinais de disfunção meibomiana, podendo ter uma sensibilidade de 84,9% e especificidade de 96,7%,

tendo se apresentado como uma técnica muito reprodutível (ARITA et al., 2009b; PULT; RIEDE-PULT, 2013) .

Outra forma de avaliação de desordens palpebrais é a expressão das glândulas e ductos meibomianos, que pode ser feita com os dedos, comprimindo as margens palpebrais para acesso do fluido lipídico (BRON; BENJAMIN; SNIBSON, 1991; MATHERS et al., 1991b) . Normalmente, esse líquido é claro e é excretado facilmente à expressão; é pouco viscoso (WOLFFSOHN et al., 2017).

Quando há disfunção meibomiana, o fluido lipídico pode se tornar mais viscoso e opaco (WOLFFSOHN et al., 2017). Existem escores para graduar de acordo com a viscosidade, aparência e número de glândulas e facilidade de excreção após expressão (BLACKIE; KORB, 2010). Porém, essa técnica não está bem estabelecida no diagnóstico de olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017).

A imagem in vivo confocal também pode analisar as alterações na morfologia das glândulas de Meibômius, sendo útil no diagnóstico de doença do enxerto versus hospedeiro, ceratoconjuntivite atópica e em usuários de lentes de contato (MESSMER et al., 2005; VILLANI et al., 2011) . Também é útil na avaliação da resposta ao tratamento de disfunção Meibomiana (MATSUMOTO et al., 2009).

A avaliação dinâmica da pálpebra também deve ser realizada, como a análise dos movimentos de piscar o olho. O piscar saudável e completo está relacionado a um bom líquido meibomiano, com a reformulação do filme lacrimal, remoção de debris e barreira mecânica à superfície ocular (KNOP; KNOP, 2009; LINTON; CURNOW; RILEY, 1961; WOLFFSOHN et al., 2017) . Porém, existe uma taxa muito variável de indivíduos saudáveis que varia entre 10% e 80% com um piscar incompleto. Isso pode ocorrer devido à não padronização na avaliação do piscar (DOANE, 1981; WOLFFSOHN et al., 2017) .

O número de piscadas por minuto varia entre 10 e 15, e quando está reduzida, pode significar olho seco. Porém muitas outras doenças ou situações como a doença de Parkinson e o uso mais frequente de computador, podem reduzir o número de piscadas (KARSON et al., 1984; PULT; RIEDE-PULT; MURPHY, 2013; TSUBOTA; NAKAMORI, 1993; WOLFFSOHN et al., 2017) . As piscadas incompletas também podem estar associadas a olho seco, podendo ser avaliadas como uma linha escura que seria uma falha no filme lacrimal após instilação de fluoresceína. Entretanto a sensibilidade e especificidade destes testes não estão bem estabelecidos (COLLINS et al., 2006; WOLFFSOHN et al., 2017) .

A mensuração da sensibilidade pode ser usada no diagnóstico do olho seco, mas não está clara a sua eficácia (WOLFFSOHN et al., 2017). Costuma ser intermediária entre os

valores de sensibilidade da córnea e os valores da sensibilidade palpebral (WOLFFSOHN et al., 2017). Porém pode estar normal em pacientes com blefarite ou olho seco, portanto ainda é desconhecido seu valor diagnóstico (NORN, 1973, 1975; WOLFFSOHN et al., 2017) .

Em geral o que se recomenda atualmente é avaliar os sintomas com um questionário, como o OSDI(maior ou igual a 13) ou DEQ (entre 5 e 6); associando-o com um dos marcadores de homeostase do filme lacrimal que pode ser o FBUT ou TBUT (menores que 10 segundos), a osmolaridade (maior que 308mOsm/l ou uma variação interocular de mais que 8mOsm/l), ou a coloração corneana (maior que 5 manchas), conjuntival (maior que 9 manchas) ou na margem palpebral (WOLFFSOHN et al., 2017).

Quando o oftalmologista não tem acesso a outros testes de referência, o diagnóstico pode ser feito dessa forma citada, porém, quando um ou os três testes são negativos, o mesmo deverá recorrer a outros para excluir o diagnóstico (WOLFFSOHN et al., 2017). Quando existem sintomas crônicos e poucos sinais clínicos e refratários a todo tratamento, deve-se pensar em dor neuropática (WOLFFSOHN et al., 2017). Pacientes assintomáticos mas com sinais importantes de olho seco devem mesmo assim ser tratados profilaticamente (WOLFFSOHN et al., 2017).

Tecnologias emergentes em diagnosticar o olho seco têm sido estudadas. Chips portáteis que são capazes de detectar simultaneamente vários marcadores inflamatórios estão em estudo (UND HOHENSTEIN-BLAUL; FUNKE; GRUS, 2013), além de outros sistemas que, usando o mínimo de lágrima, detectam radicais livres, indicando inflamação ocular (MACRI et al., 2015). Outra novidade é a análise dinâmica de partículas do filme lacrimal com uma lâmpada e um software que avalia a velocidade dessas partículas e, assim, a estabilidade lacrimal (VARIKOOTY; KEIR; SIMPSON, 2012). Além de diversas outras tecnologias, temos a microscopia confocal in vivo que já apresenta várias modalidades para diagnóstico do olho seco (SHAHEEN; BAKIR; JAIN, 2014).

4.11 Diagnóstico diferencial de olho seco

Algumas patologias devem ser excluídas pois podem causar irritação e sintomas semelhantes aos do olho seco ou até mesmo levar a um olho seco secundário. Estas são as blefarites, as infestações por Demodex, a disfunção de glândula meibomiana, uveítes, conjuntivites ou inflamações e úlceras corneanas, entre outras (WOLFFSOHN et al., 2017).

A conjuntivite alérgica pode causar irritação, hiperemia e inclusive olho seco como sintoma (VOULGARELIS; SKOPOULI, 2007). Nesses casos, há a presença de imunoglobulina E, que reage a um alérgeno (BONINI, 2004). Já existem testes hoje que detectam IgE na

superfície ocular, mas na falta deste, a clínica de quemose, presença de papilas ou edema palpebral podem diferenciar as conjuntivites alérgicas de olho seco (KUBICKA-TRZASKA; ROMANOWSKA-DIXON, 2009).

Outros fatores que diferenciam a alergia do olho seco são a presença de rinite associada, asma, dermatite atópica ou história familiar de alergia (BONINI et al., 2015; BOUSQUET et al., 2015) . O uso de antialérgicos pode causar ressecamento ocular, e então o olho seco pode permitir maior ação dos alérgenos na superfície ocular, o que piora o ressecamento e também a alergia (BIELORY, 2006; GOMES et al., 2017) .

A conjuntivite papilar gigante, que é causada por um trauma constante à conjuntiva tarsal, também é um diagnóstico diferencial de olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017). Ela em geral é causada por um corpo estranho ocular, uma sutura exposta corneana ou conjuntival, prótese ocular e principalmente uso de lentes de contato (WOLFFSOHN et al., 2017). A detecção do trauma, e a presença de papilas gigantes no tarso superior, com hiperemia e pouco envolvimento corneano ou conjuntival diferenciam esta patologia do olho seco (FRIEDMAN; FRIEDMAN; NEUMANN, 1984).

A conjuntivite atópica é uma forma severa de conjuntivite alérgica. Em geral é bilateral, inflamatória crônica, e o olho seco pode ser um dos sintomas ou também seria diagnóstico diferencial. Geralmente causa muitos sintomas de desconforto ocular, fotofobia, e há muito acometimento conjuntival, corneano e hipertrofia e edema palpebral. Mas alguns sinais, como blefarite, injeção conjuntival, hiperemia e disfunção meibomiana podem ser encontrados em ambas patologias (CHEN et al., 2014; LINTON; CURNOW; RILEY, 1961) .

Os sinais que melhor diferenciam do olho seco são a conjuntivite que pode ser cicatrizante, o eczema palpebral, a neovascularização corneana, simbléfaro, ceratocone e catarata polar anterior. (DOGRU et al., 1998; POWER; TUGAL-TUTKUN; FOSTER, 1998; WOLFFSOHN et al., 2017) . Outros fatores importantes na história clínica são antecedentes de alergia, especialmente dermatite atópica e asma (BIELORY; BIELORY, 2010; FRIEDMAN; FRIEDMAN; NEUMANN, 1984) .

A ceratoconjuntivite vernal é outra patologia que pode ser confundida com olho seco, causa um TBUT diminuído e coloração da superfície ocular (VILLANI et al., 2015). Está associada a muitos sintomas de desconforto ocular, a grandes papilas tarsais e nódulos de Horner-Tantras (LEE; LEE; JIN, 2007; VICHYANOND et al., 2014) . Essa doença causa muito dano à córnea, podendo levar a cicatrizes, e ocorre mais em homens jovens, em geral menores que 18 anos (LEONARDI et al., 2015).

As conjuntivites virais podem simular olho seco e causá-lo também. A principal causa são os adenovírus (MARANHÃO et al., 2009). Vários sinais podem diferenciar as conjuntivites virais do olho seco, como a hiperemia com sintomas. Esta começa sempre unilateral, para depois de uns dias passar ou não para o olho oposto, os pacientes em geral relatam contato com alguém que estava com olhos vermelhos antes. Referem doença do trato respiratório prévia, podendo haver gânglios periauriculares, edema palpebral, folículos tarsais e secreção que em geral acumulam e causam uma adesão das pálpebras pela manhã (ALFONSO; FAWLEY; LU, 2015).

Outros vírus podem causar conjuntivite como o vírus da herpes, o Epstein-Baar e o vírus da varicela (WOLFFSOHN et al., 2017). As conjuntivites bacterianas também podem causar olho seco e confundir os diagnósticos. Em crianças os mais comuns são *Haemophilus Influenzae* e estreptococos, enquanto nos adultos, os mais comuns são os gram-positivos como estafilococos (ORDEN; MARTÍNEZ; MILLÁN, 2004). Os sintomas em geral são mais intensos que nas conjuntivites virais, com maior descarga de secreção em geral mucopurulenta, podendo ser acompanhada de sintomas sistêmicos respiratórios, mialgia e febre (ORDEN; MARTÍNEZ; MILLÁN, 2004). E pode evoluir com complicações como a celulite orbitária (SUGITA et al., 2014).

A blefarite, que é a inflamação das pálpebras e suas margens, pode evoluir com edema, crostas, secreção, hiperemia das margens, exantema e bolhas. A blefarite anterior afeta as margens palpebrais e folículos pilosos. Ela pode vir associada a olho seco (ACEDP, 2013). A blefarite seborreica anterior ou estafilocócica pode estar associada a olho seco por déficit aquoso (LIENERT et al., 2016). Não há teste diagnóstico específico para blefarite, mas a clínica e cultura da secreção podem auxiliar (ACEDP, 2013). O Demodex é um ectoparasito que vive na superfície ocular (POST; JUHLIN, 1963). Ocorre em geral em pacientes mais idosos acima dos 60 anos (POST; JUHLIN, 1963). Pode também acometer a face, causando rosácea (KAMOUN et al., 1999). Duas espécies foram encontradas na superfície ocular, o *Demodex folliculorum* e o *Demodex brevis* (LIU; SHEHA; TSENG, 2010).

O diagnóstico é pela história clínica, presença do parasito visível nos cílios com lâmpada de fenda ou microscopia confocal em alguns casos e microscópico pela presença de ovos e larvas (LIU; SHEHA; TSENG, 2010).

A clamídia, principalmente a *trachomatis*, pode causar conjuntivites agudas e crônicas que ocorrem no tracoma. Elas diferem do olho seco por serem cicatrizantes, podendo ser acompanhadas de úlceras corneanas, infiltrados subepiteliais, opacidades corneanas, pannus, folículos, epiteliopatia superior, descarga mucosa e também causar olho seco (BLIDI;

BYRNE; TABBARA, 1988). Outras doenças conjuntivais cicatriciais também podem cursar simulando ou causando olho seco como na Stevens Jonhsons, pênfigo, doença do enxerto versus hospedeiro entre outras (WOLFFSOHN et al., 2017).

Várias desordens corneanas também podem mimetizar olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017). Apesar de o olho seco poder causar dano epitelial na córnea com ceratopatias, algumas doenças que não são olho seco primário podem causar epitelopatias, como o uso de lentes de contato, uso de múltiplos colírios ou ação de agentes químicos tóxicos (GOMES et al., 2017; KIM et al., 2014; PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002; WOLFFSOHN et al., 2017).

Alguns sinais podem distinguir o olho seco de outras epitelopatias. Por exemplo, o padrão de coloração do olho seco é mais interpalpebral, quando superior, pode-se pensar em outras ceratites (WOLFFSOHN et al., 2017). A ceratite filamentar, em que a córnea fica com filamentos de muco, está associada a olho seco por déficit aquoso (ALBIETZ et al., 2003). Existem ainda as ceratites neurotróficas, intersticiais, bolhosas que podem cursar com olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017).

Uma grande parte de casos de olho seco estão associados a doenças inflamatórias sistêmicas, como artrite reumatoide, espondiloartropatias soronegativas, Síndrome de Sjogren e vasculites (HENRICH; RAMULU; AKPEK, 2014).

Outras doenças da pálpebra como o hordéolo podem simular olho seco, assim como o calázio. A astenopia do uso de telas como o computador pode ser confundida com olho seco, apesar de ser também uma causa devido à diminuição dos movimentos de piscar os olhos (BLEHM et al., 2005; CHU; ROSENFELD; PORTELLO, 2014; WOLFFSOHN et al., 2017).

Distúrbios psicológicos têm sido associados a olho seco como ansiedade, depressão e insônia (AYAKI et al., 2015). Pacientes com dor crônica e depressão podem apresentar também a dor ocular neuropática (BELMONTE et al., 2017). Além disso pacientes com olho seco podem ter alteração de qualidade de vida importante podendo também causar sintomas psicológicos (STRÖMBECK et al., 2000).

4.12 O tratamento do olho seco

O algoritmo atual do tratamento do olho seco consiste em tratar de acordo com a severidade da doença. Nos primeiros estágios do olho seco, o primeiro passo seria a educação de como conduzir o tratamento ao paciente, modificação do ambiente, a higiene palpebral, uso de lágrimas artificiais e orientação sobre melhorar a dieta e evitar fatores exógenos e medicações que possam causar olho seco (PFLUGFELDER et al., 2007).

O segundo passo, caso toda a primeira conduta falhe seria o uso de colírios lubrificantes sem conservantes como também o tratamento de Demodex, uso de plugs lacrimais, expressão das glândulas meibomianas, óculos umidificadores, luz pulsada, tratamento com antibióticos, secretagogos e corticoides tópicos, antibióticos orais, imunomoduladores como a ciclosporina ou o Liftegrast (JONES et al., 2017).

Na falência do segundo passo, podem ser tentados os secretagogos orais, os derivados autólogos do sangue e lentes de contato terapêuticas. E em último caso, quando todos os outros tratamentos falham, deve-se pensar em corticoides de longa duração, membrana amniótica, tratamento cirúrgico de oclusão de ponto lacrimal, tarsorrafia ou transplante de glândula salivar (JONES et al., 2017; ŞİMŞEK et al., 2018) .

O que se observa é que as pesquisas com relação ao tratamento do olho seco estão sendo cada vez maiores, com aprimoramento de terapias já existentes e surgimentos de novas tecnologias. Porém, devido à dificuldade de diagnosticar o olho seco e classifica-lo o tratamento ainda é uma dificuldade no manejo dessa patologia (PFLUGFELDER et al., 2007) (Quadro 1).

Quadro 1 - Algoritmo do tratamento do olho seco

Olho seco leve	Olho seco moderado	Olho seco severo
Modificação do ambiente	Tratamento do olho seco leve	Todos os tratamentos anteriores
Suspender medicações	Corticosteroides	Anti-inflamatórios sistêmicos
Lubrificantes	Ciclosporina	Agentes mucolíticos
Higiene palpebral	Ômega 3	Derivados do sangue
	Ácido linoleico	Lentes de contato
	Oclusores do ponto lacrimal	Correção de alterações palpebrais
	Óculos conservador de umidade	Oclusão permanente do ponto
		Tarsorrafia

Fonte: AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern: Preferred Practice Patern.** Estados Unidos: AAO, 2013. Disponível em: <<http://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013>> (adaptada e traduzida pela autora)

4.12.1 O tratamento para insuficiência lacrimal

O uso de lágrimas artificiais é o principal tratamento para olho seco, e já vem sendo largamente estudado (DOGRU et al., 2013; DOGRU; TSUBOTA, 2011; MURUBE; MURUBE; ZHUO, 1998; MURUBE; PATERSON; MURUBE, 1998; TONG et al., 2012) . Este é considerado seguro, mas algumas vezes pode causar efeitos colaterais como visão borrada, desconforto ocular e sensação de corpo estranho (PUCKER; NG; NICHOLS, 2016). Existem poucos estudos que comparam os colírios tipo que se compram sem receitas com outros tratamentos para olho seco (DOWNIE; KELLER, 2015).

Recentemente, uma revisão sistemática avaliou 43 estudos randomizados que comparavam lubrificantes com placebo no tratamento do olho seco, e, segundo os autores, a qualidade da evidência foi pobre, o que torna necessário mais estudos para avaliar a efetividade desses colírios (PUCKER; NG; NICHOLS, 2016).

Suplementos aquosos são colírios lubrificantes, os quais, em geral, podem variar na osmolaridade, no PH e na viscosidade, mas compartilham o mesmo componente aquoso que é importante na lubrificação da superfície ocular e permanência na mesma. Esses suplementos podem ser de diversos tipos (JONES et al., 2017) (Quadro 2).

Os agentes que agem na viscosidade são benéficos por aumentar a espessura do filme lacrimal, proteger contra ressecamento, promover maior permanência do colírio na superfície ocular, manter a integridade corneana, aumentar a densidade de células caliciformes e aliviar os sintomas de olho seco (WEGENER; MEYER; SCHÖNFELD, 2015; YU et al., 2013) .

Colírios de alta viscosidade devem ser usados de preferência à noite, pois podem levar a acúmulo de debris no filme lacrimal e daí a queixa de visão turva pelos pacientes, e assim menor tolerância ao uso. É preferível o uso de colírios de baixa viscosidade durante o dia (JONES et al., 2017).

A carboximetilcelulose (CMC) é um colírio que aumenta a viscosidade. Derivada dos grupos carboximetil, e formados a partir de partes de plantas, pode ser também chamada de carmelose sódica. É um dos lubrificantes mais comuns (KAMEL et al., 2008). Ela pode ligar-se às células epiteliais corneanas e promover cicatrização (GARRETT et al., 2007). Tem sido demonstrado eficácia no monitoramento do olho seco moderado e leve (BRUIX; ADÁN; CASAROLI-MARANO, 2006; LEE; AHN; KIM, 2011; NOECKER, 2006) .

A hidroxipropil metilcelulose (HPMC) é um éster de celulose, que é um polissacarídeo viscoelástico que aumenta a viscosidade da lágrima, sendo o mais comum dos colírios com esse objetivo. Ele é disponível em várias concentrações, de 0,2% a 0,8%, podendo ser combinado com componentes de outros lubrificantes (DOGRU et al., 2013; TONG et al., 2012) . Uma

revisão demonstrou que é seguro e eficaz para olho seco leve e moderado (PUCKER; NG; NICHOLS, 2016).

O ácido hialurônico (HA) ou hialuronato de sódio é um glicosaminoglicano natural, aniônico, não sulfatado que existe em tecidos conjuntivo, epitelial, neural, cartilagem, vítreo e humor aquoso (RAH, 2011). Também se liga às células epiteliais, tendo alto poder regenerativo (INOUE; KATAKAMI, 1993; STIEBEL-KALISH et al., 1998) . Estudos demonstram boa tolerância e melhora em casos de olho seco (JOHNSON; MURPHY; BOULTON, 2008; KINOSHITA et al., 2013; LEKHANONT et al., 2014) .

A combinação carboximetilcelulose com ácido hialurônico é muito utilizada, podendo ser vista no Optive Fusion™ (Allergan, Parkway Parsippany, NJ, USA) com 0,5% de CMC e 0,1% de HÁ. Em um estudo com 305 pacientes com olho seco, a combinação melhorou os sinais de e sintomas de olho seco, comparada ao uso de CMC isolado (SIMMONS et al., 2015).

O hidroxipropil-guar (HP-guar) é um espessante polimérico não iônico que confere alta viscosidade rapidamente por um processo dependente do PH (SPRINGS, 2010) (BENELLI, 2011). Um exemplo é o Systane® ULTRA (Alcon, Ft Worth, TX, USA), o qual contém outras substâncias como o sorbitol, o polietileno glicol e propileno glicol que, quando associados, formam na superfície ocular um gel de baixa viscosidade (SPRINGS, 2010).

A combinação de HA com HP-guar é a fórmula por exemplo do Systane® ULTRA HYDRATION (Alcon, Ft Worth, TX, USA) que, em estudo laboratorial, mostrou-se eficaz na retenção do lubrificante na superfície ocular e proteção contra ressecamento (RANGARAJAN et al., 2015).

A hidroxipropilcelulose há anos atrás havia sido descontinuada devido ao efeito colateral de desconforto ocular e à pobre eficácia no olho seco, porém uma nova versão, que é o LACRISERT™ (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA), tem sido sugerida com eficácia no olho seco moderado e severo (WERBLIN; RHEINSTROM; KAUFMAN, 1981). Esse colírio é solúvel em água, sem preservativos, e tem liberação lenta após ser instilado no fundo de saco inferior com um aplicador reutilizável. Um estudo multicêntrico demonstrou boa tolerância entre os pacientes e melhora dos sinais e sintomas de olho seco, com poucos efeitos colaterais que foram visão turva, irritação ou expulsão do conteúdo quando o paciente tinha algum defeito no fórnice conjuntival (MCDONALD et al., 2009).

Gilbard et al evidenciaram em um estudo em coelhos que colírios hiposmolares, ou seja, a classe de colírios osmóticos, poderiam reverter os danos causados por hiperosmolaridade como a redução de densidade de células caliciformes (HOLLAND, [s.d.]). Um estudo usando HA hiposmolar melhorou sinais de olho seco (TROIANO; MONACO, 2008). Porém mais

estudos são necessários para avaliar melhor colírios osmóticos, embora se saiba hoje que têm uma boa efetividade em olho seco (JONES et al., 2017).

Outra classe de lubrificantes são os osmoprotetores. Substâncias como a carnitina e betaína protegem as células do stress osmótico através de alguns mecanismos, como redução de proteino-quinases mitogênicas ativadas (CORRALES et al., 2008; GARRETT et al., 2008). Esses componentes também têm propriedades anti-inflamatórias com decréscimo de citocinas, reduzem apoptose celular e aumentam número de células caliciformes (CHEN et al., 2013b; HUA et al., 2015) .

A Trelahose é um dissacarídeo com propriedades de osmoproteção e bioproteção, protegendo as células de ressecamento e contra danos oxidativos por radiação ultravioleta à córnea (BAUDOUIN et al., 2013; ČEJKOVÁ; ČEJKA; LUYCKX, 2012; CHEN et al., 2009) . Existe no mercado uma combinação do HA com Trelahose, que tem sido muito utilizada (BAUDOUIN et al., 2010).

Agentes antioxidantes também podem ser utilizados para auxiliar na hidratação ocular. O fato de existirem radicais livres na superfície ocular no olho seco tem levado a estudos com antioxidantes para seu tratamento. A acetilcisteína diminui a concentração de citocinas inflamatórias em modelos animais (HONGYOK et al., 2009). A vitamina A pode melhorar sinais e sintomas de olho seco, porém, quando em excesso, pode levar à disfunção meibomiana em estudo com ratos (GOMES et al., 2017; KIM; CHOI; JOO, 2009) .

Antioxidantes como quircetina, galato de apigalocatequina, n-propil-galato e ácido gálico, podem proteger a córnea dos efeitos dos radicais livres (STODDARD et al., 2013). Uma droga já registrada na Rússia, cujo uso tópico melhorou os sinais e sintomas de olho seco, é a visomitina (BRZHESKIY et al., 2015). E outra molécula estudada com esse objetivo é a selenoproteína P (MOSTERT, 2000).

4.12.2 Os preservativos oculares

Todo lubrificante cujo uso é de múltiplas doses precisa de um preservativo ou conservante para evitar o crescimento de microrganismos; o que não seria necessário em colírios de dose única. Após o ano de 1960, foi necessário introduzir esses conservantes para evitar as contaminações (KALLINGS; RINGERTZ; SILVERSTOLPE, 1966).

De acordo com Rahman, o índice de contaminação tem sido em torno de 8,4% em colírios multidoses (RAHMAN et al., 2006). As infecções mais comuns têm sido por estafilococos e pseudomonas (HARRIS et al., 1996).

A limitação do uso de colírios de dose única diária é o fato de que são muito mais caros e com dispositivos de difícil manuseio para alguns pacientes. Atualmente já existem formulações multidoses com frascos especiais e sem preservativo (JONES et al., 2017).

O uso de colírios com preservativos, como no caso de antiglaucomatosos, já tem demonstrado causar ou piorar o olho seco por toxicidade ocular (ANWAR; WELLIK; GALOR, 2013; MANTELLI et al., 2011; STALMANS et al., 2013). O BAK (cloreto de benzalcônio) tem sido o conservante mais utilizado, e os estudos mostram que pode causar apoptose de células conjuntivais e corneanas, danos aos nervos corneanos e redução da cicatrização corneana interferindo na estabilidade do filme lacrimal (CHEN et al., 2013a; LIN et al., 2013; PINHEIRO et al., 2016).

Esse preservativo é uma mistura de cloreto de alquilbenzildimetilamônio $(C_6H_5CH_2NCCH_3)_2 RCl$, e suas concentrações para uso variam entre 0,004% e 0,025%. Ele é retido em tecidos mais profundos, podendo ser encontrado nas estruturas oculares após 168 horas do uso de uma gota de 0,01% em coelhos, sendo sua meia vida de 11 horas na conjuntiva e córnea (BAUDOUIN et al., 2010).

O BAK é um conservante que tem excelente ação bactericida e fungicida visto que altera a membrana dos microrganismos e a síntese do DNA (EUN et al., 1994). É um surfactante catiônico que aumenta os espaçamentos entre as células epiteliais corneanas por isso permite melhor difusão do colírio na córnea (COROI; BUNGAU; TIT, 2015). Mas também pode causar a solubilização da camada lipídica com instabilidade do filme lacrimal, com maior evaporação e assim maior ressecamento, por isso em geral não é usado associado a anestésicos (COROI; BUNGAU; TIT, 2015).

O BAK também tem sido associado à redução da concentração de mucina pela sua ação deletéria às células caliciformes, além de aumento de marcadores inflamatórios como o ICAM-1 e HLA-DR, podendo também aumentar as células TNF-alfa. Pode causar na conjuntiva infiltração inflamatória, com hiperplasia epitelial, metaplasia e perda de células mucosas (BAUDOUIN et al., 2010; MANTELLI et al., 2011; PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002).

O BAK induz a liberação de citocromo C da mitocôndria que leva à ativação de caspase e condensação de cromatina nuclear, sugerindo apoptose “caspase dependente”, mostrando a ação desse conservante em nível de genes.(BURON et al., 2006).

Alguns estudos mostram que o uso de preservativo tipo BAK nos colírios podem reduzir o TBUT (CAMPAGNA et al., 1997). O BAK também pode causar reações de hipersensibilidade em geral alérgicas do tipo IV, e desconforto ocular, sensação de queimação,

irritação, lacrimejamento, prurido palpebral, folículos, hiperemia conjuntival, ceratite, blefarite anterior, meibomite e eczema (PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002).

O BAK pode causar opacidade do cristalino, envelhecimento do trabeculado que pode ser muito ruim em pacientes com glaucoma, e também pode causar inflamação pós cirurgia de catarata e edema macular (BAUDOUIN et al., 2010; GOTO; IBARAKI; MIYAKE, 2003) . Alguns efeitos sistêmicos também podem ocorrer, como alergia e broncoconstrição (BAUDOUIN et al., 2010; GOTO; IBARAKI; MIYAKE, 2003)

Algumas formas de reduzir os efeitos prejudiciais do BAK, seriam combiná-los com veículos como emulsões lipídicas, carbômeros e hialuronatos (BAUDOUIN et al., 2010). Esses últimos reduzem os efeitos da apoptose e oxidação bloqueando os receptores de morte celular (BAUDOUIN et al., 2010).

Estudos mostram que o uso de BAK em concentrações menores que 0,005% já altera o filme lipídico (KAERCHER; HÖNIG; BARTH, 1999), outros estudos demonstram também que os efeitos deletérios do BAK são doses dependentes (PAULY et al., 2008). Há um estudo in vitro que comparou diversas formas de comprimento de cadeias do BAK: o brometo de benzododecimo, o cetrímido, o nitrato fenilmercúrico, o thimerosal, o metil parahidroxibenzoato, o clorambutol e o EDTA, e a maioria apresentou toxicidade na concentração de 0,05% (DEBBASCH et al., 2001).

Evidências confirmam que, nos casos mais severos de olho seco e em pacientes que usam cronicamente vários colírios antiglaucomatosos; sendo necessário uso intermitente dos lubrificantes, os livres de BAK devem ser os preferidos (GOMES et al., 2017).

Apesar de existirem outros preservativos que podem agredir menos a superfície ocular, como o cloreto de sódio (Purite®, OcuPure®), perborato de sódio (Gen Aqua™), e o poliartanum (Poliquad® e SofZia™), sabe-se que estes também podem ter efeitos negativos na superfície ocular (SCHRAGE; FRENTZ; SPOELER, 2012).

O cloreto de sódio degrada-se em íons de clorídeo e água sob a radiação ultravioleta, e o perborato de sódio converte-se em H₂O e oxigênio, ao contato com o filme lacrimal, por isso são chamados de preservativos “que desaparecem” na superfície ocular (JONES et al., 2017).

O Purite pode causar inflamação conjuntival, reações alérgicas ou irritação ocular. O Sofzia pode aumentar a hiperemia, causar citotoxicidade in vitro e inflamação linfocitária em animais, e o Poliquad, muito usado como detergente de lentes de contato, é bem tolerado e seguro, porém pode também ter efeito tóxico celular (MANTELLI et al., 2011)..

Existem sistemas como o tipo ABAK que possuem microporos que impedem a contaminação mesmo no sistema multidoso ou então contêm preservativos. O ABAK, porém,

não é liberado para o olho através de dispositivos micromoleculares que o impedem de sair durante a instilação (COROI; BUNGAU; TIT, 2015).

O que tem ocorrido muito com pacientes que usam colírios sem preservativos é que mesmo com estes, continuam com os sintomas de olho seco (GAO; WU, 2018). Gao et al estudaram diversos componentes do colírio dito “não-preservedo” e observaram que vários outros componentes podem irritar a superfície ocular, como o ácido bórico e seus derivados, o hidróxido de sódio, o cloreto de potássio, o polietilenoglicol e o cloreto de sódio (GAO; WU, 2018). O colírio no geral tem a nomenclatura de “não-preservedo” apenas quando não contém derivados do mercúrio, logo, esses componentes podem estar presentes (GAO; WU, 2018).

Apesar do uso de colírios sem conservantes poder ter um melhor efeito em reduzir a inflamação e com efeito antioxidante na superfície ocular (JEE et al., 2014), não existem testes específicos que identifiquem se a reação é causada pela doença de base, pelos componentes do colírio, pela própria substância ativa ou pelos preservativos (MANTELLI et al., 2011).

Um exemplo são os antiglaucomatosos com ou sem preservativos. Sabe-se que o glaucoma por si só pode causar inflamação em nível conjuntival, a apoptose celular é aumentada nos pacientes usuários crônicos desses colírios, assim como a metaplasia celular e redução de células caliciformes, o que torna difícil identificar se a causa foi o glaucoma, os colírios antiglaucomatosos em suas substâncias ativas ou o próprio conservante (BRANDT et al., 1991; DOĞAN et al., 2004; HERRERAS et al., 1992) .

Poucos estudos prospectivos randomizados existem para estudar o efeito deletério dos preservativos na superfície ocular, fato que decorre do pequeno número de colírios sem preservativo hoje disponíveis no mercado, porque esses estudos são realizados em período curto de tempo ou com monoterapias, sendo assim a exposição ao preservativo é restrita, podendo nem causar efeitos adversos, dificultando a análise (BAUDOUIN et al., 2010).

Atualmente já se sabe que qualquer droga utilizada em altas concentrações ou a longo prazo pode causar alterações da superfície ocular seja ela preservada ou não (MANTELLI et al., 2011). Uma limitação do uso de colírios sem preservativo é o alto custo desses colírios, que pode levar à descontinuação do uso por alguns pacientes (JONES et al., 2017)

A maioria dos estudos observacionais existentes comparam os colírios antiglaucomatosos com e sem preservativos (JAENEN et al., 2007; PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002; ROLLE; CHERTIN; PURI, 2003; ZIMMERMAN et al., 2009) . Porém, poucos estudos foram realizados comparando lágrimas artificiais com e sem conservantes no tratamento do olho seco.

Hwang et al, por exemplo em um estudo com 150 pessoas, compararam três grupos: um utilizava hialuronato de sódio a 0,1% com preservativo; outro usava diquofasol a 3% e outro utilizava hialuronato de sódio a 0,1%, associado a diquofasol por 3 meses. Observaram que os dois últimos grupos tiveram melhora significativa do OSDI, dos valores de Schirmer, do BUT, da citologia de impressão, do TBUT e da coloração da superfície ocular do que os pacientes que usaram colírio com preservativo (HWANG et al., 2014a).

Jee et al avaliaram 100 pacientes, dos quais 50 usaram no primeiro mês hialuronato de sódio 0,01% sem preservativo associado à fluormetalona e no segundo mês o mesmo colírio lubrificante sendo associado à ciclosporina; os outros 50 pacientes utilizaram o mesmo esquema sendo que o hialuronato era preservado. Os autores observaram que houve melhora estatisticamente significativa dos sintomas de olho seco, dos níveis de marcadores inflamatórios, da citologia de impressão, dos valores de Schirmer e do TBUT nos grupos que utilizaram colírios sem preservativos (JEE et al., 2014).

Safarzadeh et al compararam um grupo de 41 pacientes que usaram lágrima artificial contendo dextran 70, 1 mg/ml e hipromelose, 3 mg/ml hidroxipropil metilcelulose (HPMC) e outro grupo de 47 pacientes que usaram colírio multidose contendo 0.3 g HPMC e 0.1 g de dextran 70, com BAK a 0.01%. Após a intervenção, não houve diferença significativa entre os grupos, quando avaliados o TBUT, teste de Schirmer, coloração conjuntival e corneana e o OSDI (SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017).

Um estudo in vitro realizado em córneas de coelhos, por Dutescu et al, demonstrou que colírios que continham preservativos oxidativos em suas fórmulas causavam alteração com defeito epitelial progressivo até o sexto dia de observação, enquanto os sem preservativos não alteravam a integridade da córnea (DUTESCU; PANFIL; SCHRAGE, 2017).

Jee et al também observaram em um estudo que o grupo de pacientes que utilizava fluormetalona sem preservativo a 0,1% e hialuronato de sódio sem preservativo a 0,1% tinha melhora nos sinais de olho seco e sintomas, assim como marcadores inflamatórios após cirurgia de catarata (JEE et al., 2015).

Um estudo avaliando pacientes saudáveis pseudofácicos demonstrou que os que usavam BAK em suas formulações de colírios tinham mais flare na câmara anterior após a facectomia, comparando com pacientes que não usavam preservativos. Com relação a espessura macular, não houve diferença estatisticamente significativa entre esses dois colírios (ABE et al., 2014).

Pérez-Balbuena et al estudaram dois grupos: um de 76 pacientes usava uma combinação de xanthan 0.09 % e sulfato de condroitina 0.1 % (XG/CS), outro de 72 pacientes utilizava uma combinação fixa de polietilenoglicol 0,4% e propilenoglicol 0.3 % (PEG/PG). Quando

analisados para os testes de Schirmer, BUT, e avaliação de sintomas de olho seco, ambos os grupos tiveram melhora sem diferença significativa entre eles, inclusive sem efeitos adversos durante o ensaio (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016).

Um estudo realizado por Macri et al demonstrou que, quando foram avaliados dois grupos após cirurgia de catarata, um utilizando tratamento com hialuronato de sódio sem preservativo, e outro não usando nenhum tratamento, o grupo que aplicou colírio não preservado tinha menos sinais e sintomas de inflamação e olho seco (MACRI et al., 2015).

Um outro estudo comparou o uso de hialuronato de sódio sem preservativo com um colírio contendo polivinil álcool e clorambutol a 0,5% por 2 meses. Nesse estudo, Nelson JD não observou diferença significativa nos sinais de olho seco entre os grupos, inclusive na citologia de impressão (NELSON; FARRIS, 1988).

Astakhov et al realizaram um estudo no qual pacientes com olho seco pós LASIK eram submetidos um grupo a colírio sem preservativo (Hylabak®), enquanto outro grupo utilizava o Systane® que é um colírio que contém o cloreto de polidrónio a 0,001% como preservativo. Não foram observadas diferenças significativas após 3 meses nos sinais e sintomas de olho seco entre os grupos, e nenhum efeito adverso foi observado (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

Perenyi et al realizaram um estudo aberto com 20 pacientes que usaram colírio de hialuronato de zinco não preservado, e com isso obtiveram melhora significativa nos sintomas avaliados pelo questionário de OSDI, no TBUT e na sensibilidade corneana (PERÉNYI et al., 2017).

Um estudo observou que após facectomia, os pacientes que se queixavam de olho seco foram beneficiados com a adição de hidroxipropil-GUAR não preservado nos sinais e sintomas de olho seco, quando comparados a pacientes que utilizavam apenas o tratamento padrão com corticoide e antibiótico no pós operatório (SÁNCHEZ et al., 2010).

Um estudo in vitro utilizando dois colírios, um com o preservativo Purite®, e outro sem preservativo, demonstrou que as córneas que tinham defeitos epiteliais reepitelizaram em ambos os grupos, porém sendo mais rápido no grupo que utilizou o colírio não preservado (SCHRAGE; FRENTZ; SPOELER, 2012).

Um estudo aberto, não comparativo e multicêntrico com 135 pacientes foi conduzido na Rússia, utilizando um colírio de ácido hialurônico sem preservativos. Nos resultados, foi observada melhora nos testes de Schirmer, coloração da superfície ocular, TBUT, citologia de impressão e osmolaridade lacrimal (BRJESKY et al., 2014).

Outras substâncias presentes nas fórmulas oculares são os agentes inativos e os excipientes. Os “buffers” são componentes dos lubrificantes para manutenção do PH, e exemplos destes são o citrato, o borato e o fosfato. A concentração dessas substâncias nos colírios é muito importante, pois o fosfato de cálcio pode causar calcificação na córnea (BERNAUER et al., 2006).

O borato de sódio é um sal do ácido bórico. Alguns estudos com esse ácido em soluções multiuso para lentes de contato demonstraram que o mesmo pode causar citotoxicidade, mas isso tem sido controverso na literatura (IMAYASU; HORI; CAVANAGH, 2010; LEHMANN; CAVET; RICHARDSON, 2010) . O ácido bórico age como um agente de *crosslinking* se ligando ao HP-guar (KHANAL et al., 2010; PELTON et al., 2008) .

Os excipientes em geral não são prejudiciais à superfície ocular; são iônicos ou não iônicos e isotônicos. Existem poucos estudos com relação a excipientes e a seu efeito na superfície ocular (SAARINEN-SAVOLAINEN et al., 1998). Recentemente, o MGH 40 (macroglicerol hidroxi-estearato 40) tem sido utilizado em colírios sem preservativos como excipiente, e estudos em modelos animais têm apresentado boa tolerância (VIAUD-QUENTRIC et al., 2016). Porém, um estudo in vitro mostrou que ele pode causar os mesmos efeitos do BAK (SMEDOWSKI et al., 2014).

Outro excipiente que vem sendo estudado é o PLL-g-PEG (poli-L-lisina) graft-polietileno glicol(27) que tem levado a um prolongamento no TBUT após seu uso em casos de olho seco (GENSHEIMER et al., 2012; RAH, 2011) . Porém, são necessários mais estudos para melhor esclarecimento sobre esse componente (JONES et al., 2017).

4.12.3 Outros tipos de lubrificantes

A concentração de eletrólitos na lágrima pode estar aumentada na doença do olho seco, devido ao aumento da evaporação ou ao déficit aquoso. Os eletrólitos são de extrema importância para a superfície ocular. O potássio por exemplo protege o epitélio corneano da radiação ultravioleta e mantém a espessura corneana (GREEN et al., 1992; SCHOTANUS et al., 2011). Logo a integridade corneana depende da concentração normal de eletrólitos (BACHMAN; WILSON, 1985).

Alguns lubrificantes, como o TheraTears® (Akorn Lake Forrest, IL,USA) e o Bion Tears® (Alcon, Ft Worth, TX,USA), têm um conteúdo de eletrólitos que se assemelha ao filme lacrimal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, cloreto de zinco, borato de sódio, fosfato de sódio e ácido bórico. Estudos demonstram que

eletrólitos presentes em lubrificantes podem melhorar o olho seco (GILBARD; ROSSI, 1992; HO et al., 2013; HOLLAND, [s.d.] .

A camada lipídica do filme lacrimal tem um importante papel em prevenir a evaporação da lágrima (CRAIG; TOMLINSON, 1997). Colírios com lipídios são excelentes em disfunção meibomiana, tendo componentes, como óleos minerais e fosfolipídios, acrescidos para restaurar a camada lipídica (KORB et al., 2005; SCAFFIDI; KORB, 2007) .

Colírios ricos em lipídios chamam-se emulsões e não são solúveis em água. (MASON et al., 2006). Estas podem ser macroemulsões quando as partículas são maiores que 100nm, nanoemulsões quando as partículas são entre 10nm e 100nm e microemulsões se forem menores que 10nm. Os de menores partículas causam menos efeito de visão borrada, além de não ser necessário deixar o colírio virado para baixo, pois a liberação do mesmo é mais fácil que os de grandes emulsões (JONES et al., 2017).

Novas tecnologias em emulsões são, por exemplo, substâncias tipo vetores “oil-in-water” catiônicos que expõem a carga negativa na camada de mucina (ROYLE et al., 2008). Quando um colírio catiônico de nanoemulsão é instilado, acredita-se que a carga negativa do colírio atraído pela carga positiva da superfície ocular, forma uma camada que promove maior retenção do colírio na superfície ocular e possivelmente por alteração da lisozima. Isso tem sido muito interessante em pacientes com deficiência de camada lipídica do filme lacrimal (AMRANE et al., 2014; DAULL; LALLEMAND; GARRIGUE, 2014) .

O Cationorm® (Santen, Osaka, Japão) é uma fórmula catiônica tipo emulsão sem preservativo para olho seco, cujo excipiente é o cloreto de cetalcônio, que é lipofílico (LALLEMAND et al., 2012). Há controvérsias com relação à citotoxicidade, pois estudos in vitro mostram alterações estromais em células corneanas, enquanto outros mostram boa tolerância (AMRANE et al., 2014; KINNUNEN et al., 2014; PINHEIRO et al., 2015) .

Um nanossistema alternativo seria baseado em cátions que incorporam quitosana (DE CAMPOS; SÁNCHEZ; ALONSO, 2001; YONCHEVA; VANDERVOORT; LUDWIG, 2011) e outros tipos de nanossistemas têm sido estudados, sendo, entretanto, necessárias mais pesquisas sobre o tema.

Diferentes tipos de lipídios têm sido propostos para tentar mimetizar o meibômio natural e os tipos são os fosfolipídios, aminoácidos insaturados e saturados e triglicerídeos (RIEGER, 1990). Vários óleos minerais têm sido usados em combinação com surfactantes e agentes emulsificadores (CHOI et al., 2015a; KATZER et al., 2014; PARRILHA et al., 2015; RANTAMÄKI et al., 2012) .

Os fosfolipídios podem ser neutros, catiônicos ou aniônicos. O Systane® Balance (Alcon, Ft Worth, TX, USA) tem um fosfolipídio polar, o DMPG (dimirisotilfosfatidilglicerol). Os lipídios que existem na lágrima são a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina (CHEN; GREEN-CHURCH; NICHOLS, 2010; DEAN et al., 2004; PUCKER; HAWORTH, 2015) .

Os fosfolipídios aniônicos têm maior propriedade em espessar a camada lipídica da lágrima do que os neutros (BENELLI, 2011; KORB; GREINER; GLONEK, 2002) . Estudos sugerem que a redução de concentração dos fosfolipídios polares na lágrima está correlacionada a olho seco (MCCULLEY; SHINE, 1997; SHINE; MCCULLEY, 1998) e outras pesquisas evidenciaram que colírios ou sprays ricos em lipídios melhoram sinais e sintomas de olho seco (CRAIG et al., 2010; KORB et al., 2005; SCAFFIDI; KORB, 2007).

Quadro 2 - Tipos de lubrificantes

AUMENTAM VISCOSIDADE	OSMO PROTETORES	HIPOSMOLARES	ANTIOXIDANTES	COM ELETRÓLITOS	LIPÍDIOS / FOSFOLIPÍDIOS
carboximetilcelulose	Trelahose	ác.hialurônico hiposmolar	acetilcisteína	TheraTears®	dimirisotil fosfatidilglicerol
hidroxipropil-metilcelulose	carnitina		selenoproteína P	Bion Tears®	Cationorm®
ácido hialurônico	betaína		visomitina		quitosan
hidroxipropil- GUAR			vitamina A		
hidroxipropil-celulose					

Fonte: *Tear Film Ocular Surface II, 2017*(traduzido e adaptado pela autora).

4.12.4 Os substitutos biológicos da lágrima

O plasma humano é o líquido que se forma após coagulação. O seu uso iniciou-se na década de 70 quando feito por Fox et al ((FOX et al., 1984), porém só começou a ser usado em olho seco severo por queimaduras químicas da superfície ocular, Síndrome de Sjogren e doença de Stevens Jonhsons; por Tsubota e outros autores; muitos anos depois(HWANG et al., 2014b; SEMERARO et al., 2014; TSUBOTA et al., 1999).

O plasma humano apresenta componentes semelhantes aos da lágrima, o que se torna uma vantagem em relação ao tratamento convencional com colírios lubrificantes ou lágrimas artificiais, sendo uma alternativa nos casos de olho seco refratários ao tratamento convencional. Ele é rico em fatores de crescimento, vitaminas, imunoglobulinas, entre outros presentes na lágrima natural e ainda mantém o ATP intracelular em níveis aceitáveis e a integridade da membrana celular (POON et al., 2001; REZENDE et al., 2007; RIBEIRO et al., 2016) . Outra

vantagem do soro autólogo é não conter preservativos, que existem em algumas lágrimas artificiais e podem causar efeito irritativo em alguns casos (LIU et al., 2005).

O CP (concentrado de plaquetas) tem sido usado em olho seco, e a vantagem sobre o soro autólogo seria o fato de não possuir imunoglobulinas pró-inflamatórias, além de melhorar a atividade biológica de células epiteliais corneanas com mais potencial (ALIO; RODRIGUEZ; WRÓBELDUDZIŃSKA, 2015; FREIRE et al., 2012; GEERLING; MACLENNAN; HARTWIG, 2004; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2007; LÓPEZ-PLANDOLIT et al., 2011; REZENDE et al., 2007; RIBEIRO et al., 2016) .

4.12.5 Agentes mucolíticos

Mucolíticos são substâncias que despolimerizam mucinas e incluem o ambroxol (Mucosolvan®, Boehringer, Ingelheim am Rhein, Germany) e o bromhexine, os quais agem aumentando a produção de mucinas, logo, com melhora relatada para olho seco em alguns estudos (245). Outro mucolítico com bons resultados em sintomas de olho seco, inclusive com melhor resultado em um estudo do que as lágrimas artificiais, é a acetilcisteína. Esta inclusive tem também efeitos antioxidantes (KERKSICK; WILLOUGHBY, 2005; POKUPEC et al., 2005) . Os mucolíticos têm sido utilizados em ceratite filamentar, que é uma das complicações do olho seco (ALBIETZ et al., 2003).

4.12.6 Antagonistas dos receptores de TRPV1

Os antagonistas de receptores de TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) inibem os TRPV1 que são receptores que aumentam na superfície ocular com a hiperosmolaridade e causam dor e inflamação (MERGLER et al., 2012; PAN et al., 2011) . A administração de SYL1001, um dos antagonistas, teve bons resultados em olho seco, o que o torna uma nova oportunidade que deve ser mais estudada, na terapêutica do olho seco (BENITEZ-DEL-CASTILLO et al., 2016).

4.12.7 Técnicas de conservação da lágrima

Uma das formas de conservar as lágrimas é a oclusão do ponto lacrimal por cauterização ou uso de plugs. Pode ser realizada em casos mais severos de olho seco que seja refratário ao tratamento clínico (ALFAWAZ et al., 2014; KAIDO et al., 2012; SABTI et al., 2012) . Outra forma de reter lágrima seria o uso de óculos umidificadores que impedem a evaporação lacrimal (SHEN; QI; MA, 2016). Existem também umidificadores do ambiente, cuja eficácia não está esclarecida, apesar de já ter sido reportado na literatura (CRAIG et al., 2012).

4.12.8 Procedimentos para estimulação de lágrima

Um secretagogo tópico aquoso é o Diquafosol tetrasódico, o Diquas® (Santem, Osaka, Japão), que é um receptor agonista purinérgico P2Y2 o qual estimula a secreção de mucina e água pelas células caliciformes e células conjuntivais epiteliais (FUJIHARA et al., 2002; SHIGEYASU et al., 2015). Vários estudos já têm demonstrado uma melhora de sinais de olho seco com o uso dessa substância (GONG et al., 2015; LAU; SAMARAWICKRAMA; SKALICKY, 2014).

A lacritina é uma glicoproteína que a estimula secreção lacrimal e tem atividade mitogênica nas células epiteliais da córnea. Seus níveis estão reduzidos em casos de olho seco, e estudos mostram que o uso tópico dessa proteína poderia ser efetivo no tratamento dessa doença (VIJMASI et al., 2014; WILLCOX et al., 2017).

Dentre os secretagogos de mucina, está, além do diaquafosol, o Rebamipide (Mucosta®, Otsuka Pharmaceutical, Chiyoda, Japão), o qual promove a produção de glicoproteínas mucina-like, induzindo secreção de mucinas como MUC1, MUC4 e MUC16 (DOGRU et al., 2013; ITOH; ITOH; SHINOHARA, 2014). Em um estudo multicêntrico, houve melhora importante do TBUT e da coloração na superfície ocular em casos de olho seco (KINOSHITA et al., 2014). Ainda só é aprovada para uso no Japão.

A galectina-3 é uma proteína ligante de carboidratos que regula várias funções no epitélio da superfície ocular. Pacientes com olho seco apresentam um nível maior de galectina 3 o que está relacionado com alterações epiteliais (UCHINO et al., 2015). O dipeptídeo derivado de extrato placentário (JBP485) tem sido correlacionado à produção de galectina e de mucinas para a lágrima em alguns estudos com animais (NAKAMURA et al., 2015).

O micofenolato mofetil (MMF) é um inibidor linfocitário comumente usado em doenças autoimunes e em transplantes de órgãos para evitar rejeição. Estudos *in vitro* têm demonstrado que pequenas concentrações do MMF podem induzir proliferação de células caliciformes e induzir produção de RNA mensageiro para MUC5AC, porém estudos clínicos ainda não foram realizados (HE et al., 2010).

A eupatilina é um tipo de flavonoide que pode ter um potencial com relação ao tratamento de olho seco, visto que estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que leva a um aumento de secreção de mucinas pelas células conjuntivais (CHOI et al., 2009; YANG et al., 2014).

O Fator Trefoil da família do peptídeo 3 (TFF3) é um fator derivado da secreção de células que produzem mucina. Esse fator encontrou-se elevado em casos de olho seco, podendo ter um papel na sua patogenia, visto que esse aumento era induzido por citocinas inflamatórias (SCHULZE; SEL; PAULSEN, 2010).

O NGF é um fator de crescimento que é associado com a proliferação e manutenção de certos neurônios. Estudos *in vitro* demonstraram que pode estar relacionado a estímulo de diferenciação de células conjuntivais, com o aumento de produção de mucinas (LAMBIASE et al., 2009).

O IGF-1 (fator de crescimento 1 insulina-like) tem o papel de estimular a produção de lipídios nas células meibomianas *in vitro* (DING; SULLIVAN, 2014). Andrógenos têm relação com a produção de lipídios pois agem No IGF-1, e estudos de fase 2 com a testosterona tópica têm demonstrado que melhora a qualidade da secreção meibomiana, reduzindo o desconforto ocular (KHANDELWAL; LIU; SULLIVAN, 2012; SCHIFFMAN et al., 2006) .

Dois secretagogos são utilizados comercialmente para tratamento do olho seco: a pilocarpina ou cevimelina oral, que se ligam aos receptores muscarínicos da acetilcolina levando ao efeito parassimpaticomimético. Pacientes com Sjogren tratados por 12 semanas com pilocarpina oral tiveram melhora na coloração corneana e nos sintomas de olho seco, porém o aumento substancial da lágrima não foi evidenciado (TSIFETAKI et al., 2003).

A eficácia do uso de secretagogos orais tende a ser melhor nos sintomas de boca seca do que de ressecamento ocular (RAMOS-CASALS et al., 2010). E o uso da pilocarpina oral em geral é melhor tolerado do que a cevimelina devido ao fato de os efeitos adversos serem mais comuns nesta última (JONES et al., 2017). Os maus resultados com um deles não significa que serão ruins os resultados com a outra droga, em geral em usuários que utilizam pela segunda vez, as respostas podem ser melhores (NOAISEH; BAKER; VIVINO, 2014).

A neuromodulação é uma nova estratégia no tratamento do olho seco, podendo esta ser elétrica, eletromagnética, química ou optogenética (KOSSLER et al., 2015). Um estimulante intranasal tem sido estudado para induzir a produção reflexa de lágrima, o qual emite estímulos elétricos para o nervo etmoidal e estimula a produção lacrimal para tratar o olho seco (GUMUS; PFLUGFELDER, 2017).

O TrueTear™ (Allergan, Parkway, Parsippany, NJ, USA) é um tipo de estimulador intranasal recentemente aprovado pelo FDA para o uso temporário no tratamento de olho seco em adultos. Alguns estudos vêm sendo realizados e estão aguardando publicação (JONES et al., 2017).

4.12.9 O tratamento das pálpebras

O tratamento da blefarite anterior deve ser realizado através da higiene dos cílios para remover os produtos lipídicos e reduzir as bactérias lipofílicas. Comumente tem sido utilizado

shampoo neutro infantil para essa higiene ou então produtos higienizadores das pálpebras próprios que podem ser em creme ou em lenços, por exemplo (BRON; BENJAMIN; SNIBSON, 1991). Estudos têm mostrado que esses produtos apresentaram resultados superiores na higiene das pálpebras do que os shampoos (JONES et al., 2017).

O uso de antibióticos tópicos também tem sido realizado, e em curto prazo com melhora em alguns casos, mas nunca sem a associação da higiene (JACKSON, 2009). Colírios com ofloxacina têm sido utilizados e também a azitromicina que além da atividade antibacteriana tem uma ação anti-inflamatória importante (JONES et al., 2017).

O tratamento do Demodex também é uma estratégia importante no olho seco devido disfunção meibomiana (ZHAO et al., 2012). Recentemente o tratamento preconizado tem sido aquele baseado em “tea-tree oil”, ou ivermectina oral, embora possa ser usado gel de metronidazol tópico a 2%, creme de óxido de mercúrio a 1%, e gel de pilocarpina a 4% (CZEPITA et al., 2007; KHEIRKHAH et al., 2007) .

4.12.10 O tratamento da disfunção de glândulas meibomianas

Foi determinado que a obstrução dos ductos glandulares meibomianos faz parte da patogênese da disfunção Meibomiana, e que o seu tratamento tem que ter como meta essa desobstrução (NELSON et al., 2011). Este consiste em diversas modalidades de compressa morna, higiene e lubrificantes oculares.

Os lubrificantes oculares devem repor a camada lipídica nesses casos, sendo ideal a escolha de um colírio de emulsão lipídica, tendo em vista já ter sido demonstrado boa eficácia na literatura (KORB et al., 2005; MAÏSSA et al., 2010; SCAFFIDI; KORB, 2007). Com relação às compressas mornas, sua efetividade já foi comprovada porém a tolerância é baixa visto que é muito difícil os pacientes aderirem ao tratamento e o manterem por período mais prolongado (GEERLING et al., 2011; GREEN-CHURCH et al., 2011; SIM et al., 2014) . A temperatura exata eficaz no tratamento de disfunção meibomiana não é também esclarecida embora possa variar entre 32 e 42 graus Célsius (BRON; TIFFANY, 2004; NICHOLS et al., 2007) .

Vários instrumentos para tratamento com alta temperatura têm sido comercializados. Um deles é o Blephasteam® (Thea Pharmaceuticals, Newcastle under Lyme, o MGDRx EyeBag® (The Eye Bag Company, West Yorkshire,UK), a máscara EyeGiene®(Eyedetec Medical, Danville, CA, USA) e o LipiFlow® (TearScience, Morrisville, NC, USA) (BILKHU; NAROO; WOLFFSOHN, 2014; BLACKIE; CARLSON; KORB, 2015; MURAKAMI; BLACKIE; KORB, 2015; WANG; GOKUL; CRAIG, 2015) .

O tratamento físico da disfunção meibomiana consiste em desobstruir os ductos usando vários métodos. Um deles seria a expressão física das glândulas que poderia ser espremendo as duas pálpebras com o uso dos dedos, ou uma contra a outra ou com auxílio de uma superfície rígida (HOM; SILVERMAN, 1987; KORB; HENRIQUEZ, 1980) . Infelizmente essa técnica apesar de ter demonstrado melhora em muitos pacientes após realiza-la, causa muita dor por ocasião da compressão, sendo, por isso, pouco tolerada (KORB; BLACKIE, 2011; KORB; GREINER, 1994) .

Outras formas de tratar a disfunção meibomiana seriam a luz intensa pulsada, a sondagem intraductal e o debridamento da linha de Marx (CRAIG; CHEN; TURNBULL, 2015; FERMON; ZAGA; ALVAREZ MELLONI, 2015; NGO et al., 2015) .

4.12.11 O tratamento das alterações do piscar e da exposição corneana

Alguns pacientes têm alterações no fechamento das pálpebras, o que leva à exposição corneana principalmente pela noite. Algumas medidas devem ser tomadas para providenciar essa oclusão palpebral que são óculos de proteção contra ressecamento, visores noturnos que causam o fechamento mecânico das pálpebras, colírios, pomadas oculares, fitas e esparadrapos para ocluir as pálpebras (JONES et al., 2017; KATZ; KAUFMAN, 1977; ZEEV; MILLER; LATKANY, 2014) .

O tratamento de entrópio ou ectrópio também é fundamental para evitar exposição corneana (LUCENA et al., 2012). As causas de entrópio ou ectrópio são a paralisia facial, tumores, trauma, cirurgias faciais e perda da elasticidade da senilidade (JONES et al., 2017).

O uso de lentes de contato, apesar de ser relacionado a desconforto ocular e sintomas de ressecamento em pacientes saudáveis, tem sido uma opção terapêutica associada a oclusão de ponto lacrimal ou ao soro autólogo para tratamento de casos mais severos de olho seco, e o principal mecanismo é ser uma barreira contra o ressecamento (PAPAS et al., 2013; PFLUGFELDER et al., 2007) . Elas podem ser utilizadas porém com cautela e sempre estando alerta com relação à contaminação por microrganismos (KOH et al., 2012).

O uso diário de lentes rígidas gás-permeáveis como as esclerais tem demonstrado boas respostas em casos de olho seco, pois permite que a lágrima permaneça mais tempo entre a superfície ocular e a lente, tendo sido estudado seu uso com essa finalidade terapêutica, inclusive com melhores resultados do que a tarsorrafia em alguns pacientes (WEYNS; KOPPEN; TASSIGNON, 2013).

4.12.12 A terapia anti-inflamatória

Os corticosteroides podem quebrar o ciclo vicioso da inflamação, induzida pelo ressecamento no olho seco. A metilprednisolona a 1%, por exemplo, reduz a liberação de citocinas inflamatórias, de metaloproteinases como a MMP9, e diminui a ativação de proteínases em células epiteliais corneanas de murinos, mantendo, por isso, a integridade corneana (DE PAIVA et al., 2006; RANGARAJAN et al., 2015).

A fluormetalona 0,01% tópica, com ou sem associação com ciclosporina A, pode restaurar a produção de filme lacrimal, com melhora na superfície ocular (LEKHANONT et al., 2007). E novas drogas para uso no olho seco seriam por exemplo a associação de metilprednisolona 1% com antagonista de interleucina 1 (ILL-1) a 5% e ciclosporina A a 0,05% (OKANOBO et al., 2012).

Agonistas seletivos para receptores de glicocorticoides também podem ter um papel no olho seco sem os efeitos colaterais dos corticosteroides, como o aumento da pressão ocular (SHAFIEE et al., 2011). Antagonistas dos receptores de COX-2/EP (ciclooxigenase-2, receptor eicosanoide prostanoide) também tem sido uma alternativa para tratar olho seco, conforme estudo realizado em ratos (JI et al., 2014).

As complicações do uso de corticoides no tratamento do olho seco seriam o aumento da pressão intraocular, cataratas e infecções, mesmo em tratamentos a curto prazo (MARSH; PFLUGFELDER, 1999). Uma opção em pacientes refratários a outros tipos de medicações para olho seco seria fazer pulsoterapias curtas com corticoides. O uso de loteprednol e fluormetalona tópicos tem causado menos complicações (LEHOANG, 2012; MCGHEE; DEAN; DANESHMEYER, 2002).

O uso de imunomoduladores não corticosteroides, tem sido estudado para tratar olho seco, principalmente a ciclosporina A (JONES et al., 2017). A ciclosporina, com propriedades anti-inflamatórias, tem sido usada para prevenir rejeição e também em doenças alérgicas, autoimunes e deficiência limbar. Foi aprovada para tratar olho seco moderado a severo em 2003 com melhora importante nos valores do teste de Schirmer e redução de marcadores inflamatórios (HADDAD et al., 2006; KUNERT et al., 2000; KUNERT; TISDALE; GIPSON, 2002; UTINE; STERN; AKPEK, 2010).

O Tacrolimus é um macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis* que bloqueia a ativação de linfócitos T e tem uma ação imunomoduladora superior à da ciclosporina (TAKEUCHI et al., 2005). Em um estudo com 14 pacientes com olho seco severo e intolerantes à ciclosporina, foi utilizado o tacrolimus a 0,03% com resultados promissores tanto nos sinais como nos sintomas de olho seco (SANZ-MARCO et al., 2013).

Agentes anti-inflamatórios não hormonais têm sido utilizados como a indometacina a 0,1%, o ceterolaco 0,4%, o pranoprofeno 0,1% e o diclofenaco 0,1% (ARAGONA et al., 2005; LIU et al., 2012; ROLANDO et al., 2002; SCHECHTER, 2006). Os estudos com os anti-inflamatórios não hormonais em geral não ultrapassaram um mês pois apesar da melhora no desconforto ocular, têm sido relatado casos de *melting* corneano (AVISAR et al., 2000; ISAWI; DHALIWAL, 2007) .

O uso de biológicos também tem sido avaliado para tratar olho seco. A lubricina é uma glicoproteína mucina-like que foi encontrada pela primeira vez no líquido sinovial e, recentemente, nas glândulas meibomianas e superfície ocular (LAMBIASE et al., 2017; SCHMIDT et al., 2013).

O fator de crescimento do nervo humano recombinante, a Talivermida que é uma molécula de NGF, o fator de necrose tumoral alfa estimulado pelo gene/proteína 6 (TSG-6) e o antagonista de receptor de interleucina -1, (IL-1Ra), podem melhorar a inflamação e assim o olho seco(FURST, 2004; KIM et al., 2016; LEE et al., 2005; MEEROVITCH et al., 2013) .

Estudos com inibidores do TNF-alfa, como o etarnecept e infliximab, apresentaram resultados controversos, embora alguns mostrem redução da atividade inflamatória e melhora na densidade de células caliciformes em animais (JI et al., 2013; LI et al., 2012b) .

A terapia com anti-interleucina 17 (IL-17) e neuropeptídeos mostra resultados satisfatórios em estudos em animais (LAMBIASE; SACCHETTI; BONINI, 2012; ZHENG et al., 2010).

Outra classe anti-inflamatória é o antagonista do antígeno de função associada a linfócitos (LFA-1), que inibe a ação dos linfócitos e reduz a inflamação (MARLIN; SPRINGER, 1987). O Liftegrast (Xiidra™) é um antagonista competitivo da ligação do LFA-1 e o ICAM-1 (molécula de adesão intermolecular), resultando na inibição da liberação de linfócitos aos tecidos e diminuição de liberação de citocinas, sendo eficaz no olho seco (SUN et al., 2013; ZHONG et al., 2012) .

A modulação inflamatória também pode ser realizada por antibióticos sistêmicos ou tópicos para olho seco (JONES et al., 2017). A Tetraciclina e seus análogos, como a monociclina e doxiciclina, inibem a síntese proteica através da inibição da ligação do aminoacil-Trna ao complexo ribossomo-MRna, que levaria à redução do número de bactérias produtoras de enzimas lipolíticas, inibição da lipase, com diminuição da quebra dos produtos lipídicos do meibômio, melhorando a blefarite, disfunção meibomiana e rosácea (SHINE; MCCULLEY; PANDYA, 2003) .

Os macrolídeos como a azitromicina, em estudos laboratoriais, têm demonstrado um aumento de colesterol, fosfolípidos e lizosima no meibômio, melhorando a qualidade (LIU et al., 2015). A azitromicina pode então ser útil em disfunção meibomiana e rosácea, tendo em vista que sua atividade anti-inflamatória pode controlar a flora bacteriana e a inflamação palpebral (DOAN et al., 2013; STEEL et al., 2012).

4.12.13 O tratamento cirúrgico do olho seco

A tarsorrafia é uma cirurgia que é reservada aos casos mais severos de olho seco, os refratários a qualquer outro tratamento. Consiste em ocluir as pálpebras de forma temporária ou permanente com suturas, adesivos, toxina botulínica ou cola, para evitar as consequências da exposição da superfície ocular, o ressecamento e o aumento da evaporação do filme lacrimal. (FREEGARD; MACKIE; ROSTRON, 1993; KASAEI et al., 2010). Poucos estudos avaliando essa técnica para olho seco tem sido publicados (JONES et al., 2017).

Outras correções cirúrgicas podem melhorar o olho seco como o tratamento cirúrgico da dermatocalaze, blefaroptose e ectrópio senil (FLOEGEL et al., 2003; MOESEN et al., 2014; PRISCHMANN et al., 2013), embora todas as cirurgias palpebrais podem ter complicações inclusive sendo uma das mais comuns, o olho seco (GOMES et al., 2017).

Pacientes com alterações conjuntivais como doenças cicatriciais, pterígeos e pinguéculas podem ter alterações de superfície ocular e olho seco, sendo possível em alguns casos beneficiar-se de cirurgias conjuntivais reconstrutoras ou transplantes de células tronco limbares e de membrana amniótica, constituindo um exemplo desta última, a PROKERA® (Bio-TissueDoral, FL, USA) (CHENG et al., 2016; CLEARFIELD et al., 2016; HONAVAR et al., 2000).

Em casos de doenças cicatriciais com olho seco severo, sequelas de cirurgias, radiação ou neoplasias, danificando a glândula lacrimal ou alacrimia congênita, o transplante de glândula salivar pode fornecer um tecido exócrino funcionante para suprir a deficiência aquosa (GEERLING et al., 2000). Outras técnicas cirúrgicas que ainda são controversas são a transposição do ducto da parótida para o fórnice conjuntival, o transplante de glândula submandibular e o autotransplante de glândula salivar menor (ŞİMŞEK et al., 2018).

4.12.14 Modificações na dieta

A hidratação corporal tem sido proposta, pelo possível papel na patogênese do olho seco. A desidratação leva a hiperosmolaridade dos fluidos, o que pode ser repostado com a ingestão de líquidos (FORTES et al., 2011). Num estudo com 111 pacientes com faixa etária de 60 anos,

foi observado que os pacientes com olho seco tinham hiperosmolaridade e uma sub-hidratação quando comparados aos pacientes sem olho seco (WALSH et al., 2012).

A ingestão de ácidos graxos essenciais tem um papel na melhora do olho seco. Existem dois tipos, o ômega-3 e o ômega-6, e os ômega-3 podendo subdividir-se em ácidos graxos de cadeia curta (ácido alfa-linoleico) e os de cadeia longa (ácido eicosapentóico e o docosahexanoico) (JONES et al., 2017). Esses ácidos graxos podem ser derivados da dieta sendo encontrados na linhaça, nozes, sementes de chia e óleo de soja (JONES et al., 2017).

Os de cadeia longa são encontrados nos peixes oleosos como tuna, sardinhas, trutas e salmões, além de crustáceos. Os eicosapentóicos podem ser encontrados também em óleos vegetais, como no de alcafrão e de milho (JONES et al., 2017) .

Em humanos, o estudo “The Women’s Health” observou uma redução de 30% do risco de desenvolver olho seco a cada grama consumida de ômega-3 (MILJANOVIĆ et al., 2005). E também houve melhora da coloração corneana e da disfunção do filme lacrimal (WALTER et al., 2016). Alguns ensaios clínicos têm sido realizados com ômega-3 e 6. Os ensaios têm demonstrado efetividade na melhora do olho seco com ômega-3 (DEINEMA et al., 2017; EPITROPOULOS et al., 2016; MACSAI, 2008) .

A lactoferrina é uma glicoproteína multifuncional com propriedades anti-inflamatórias, antibacteriana e antiangiogênica, que está diretamente relacionada com a função lacrimal (DANJO et al., 1994). Os níveis de lactoferrina têm sido reduzidos no olho seco, por isso a dieta com lactoferrina tem se mostrado eficaz para tratamento em olho seco (JONES et al., 2017).

Em um estudo em ratos, a lactoferrina melhorou a função lacrimal, reduzindo o stress oxidativo e a atividade inflamatória na glândula (KAWASHIMA et al., 2012). Em outro estudo piloto com sete pacientes com Sjogren, o uso de lactoferrina oral na dose de 270mg/dia melhorou a coloração corneana, o TBUT, a sensibilidade da córnea e os escores na citologia de impressão (DOGRU et al., 2007). Porém, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a real efetividade da lactoferrina no olho seco (JONES et al., 2017).

Outra estratégia na dieta que poderia melhorar o olho seco seria o uso de antioxidantes como as vitaminas B, B6, C, D, E, betacaroteno, zinco e cobre. Um estudo de um mês demonstrou melhora na densidade de células caliciformes, redução da metaplasia celular e melhora na estabilidade do filme lacrimal com uso desses suplementos (BLADES; PATEL; AIDOO, 2001).

Algumas outras medidas usadas como antioxidantes no tratamento do olho seco foram o uso de ácido alfa lipoico, a restrição calórica na dieta e até mesmo óculos contendo

antioxidantes derivados de plantas que tiveram algum efeito benéfico no tratamento desta patologia (CAKATAY, 2006; CHOI et al., 2015b; KAWASHIMA; TSUBOTA, 2011) .

4.12.15 Controle dos fatores ambientais e externos

Alguns fatores exógenos podem participar da patogênese do olho seco. Estes incluem fatores ambientais causando ressecamento ocular, medicações tópicas e sistêmicas, uso de telas e de lentes de contato (GOMES et al., 2017).

Vários estudos demonstraram que o uso de preservativos em colírios pode ter ação inflamatória, alérgica ou tóxica à superfície ocular, principalmente o cloreto de benzalcônio, e que o uso de colírios de glaucoma com preservativos causa mais sintomas de desconforto ocular (BAUDOUIN et al., 2010; JAENEN et al., 2007; PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002) . A tolerância com uso de colírios antiglaucomatosos sem preservativos tem sido muito melhor em pacientes com glaucoma (IESTER et al., 2014; RENIERI et al., 2010) .

O uso de medicações sistêmicas também pode causar ou contribuir para o olho seco, entre os quais estão os anti-histamínicos, betabloqueadores, antidepressivos, diuréticos, anti-parkinsonianos, antipsicóticos, isotretinoína, ansiolíticos, estrógeno e quimioterapia. (GOMES et al., 2017; WONG et al., 2011) .

O que se deve fazer para melhorar o olho seco nesses casos é se possível descontinuar o uso ou reduzir a dose dessas drogas, mudar a forma de aplicação para tópica, mudar a classe de medicação para outra que não cause olho seco ou então se nada disso for possível tratar o olho seco de forma mais agressiva (GOMES et al., 2017).

Outro fator que pode causar olho seco é a redução no piscar ou o piscar incompleto, visto que o ato de piscar mantém a homeostase do filme lacrimal (YOKOI; BRON; GEORGIEV, 2014). E quanto menos se pisca, maior será a exposição da superfície ocular e a evaporação lacrimal (TSUBOTA; NAKAMORI, 1993). Isso é muito comum com o uso crônico e prolongado de telas como computadores e smartphones (FENGA et al., 2008; UCHINO et al., 2013) .

Vários serviços têm sido criados para melhorar o piscar durante o uso de telas, e o uso de colírios lubrificantes, preferencialmente sem preservativos, tem sido incentivado aos usuários de telas e outros aparelhos digitais que aumentem a frequência do piscar (CARDONA et al., 2014; MIURA et al., 2013) .

Outros fatores ambientais que podem causar aumento na incidência de olho seco seriam a poluição, o tabaco, a alta ou baixa temperatura, baixa umidade e exposição à radiação ultravioleta, pois aumentam a instabilidade do filme lacrimal e a evaporação, causando ou

piorando o olho seco (ABUSHARHA; PEARCE, 2013; MCCULLEY et al., 2006; SATICI et al., 2003) .

O tratamento do olho seco deve ser realizado inicialmente com a terapia convencional, podendo ser utilizados umidificadores do ar, e outras técnicas que aumentem a umidade, como óculos com câmara umidificadora, plugs de ponto lacrimal e lentes de contato (HIRAYAMA et al., 2013; MOORE; DE PAIVA; PFLUGFELDER, 2015; OH et al., 2014; WILLIS et al., 1987).

Outro fator externo que está associado a olho seco e desconforto ocular é o uso de lentes de contato, o que pode ser minimizado através de ajuste do tempo da troca dessas lentes de contato, trocar às vezes o tipo de tratamento das lentes, trocar muitas vezes o material ou design das lentes e usar lágrimas artificiais ou colocar plugs de ponto lacrimal (JONES et al., 2013; PAPAS et al., 2013) .

4.12.16 O tratamento psicológico do olho seco

Já é conhecida a relação entre olho seco e depressão, ansiedade, stress, sedentarismo, tristeza e problemas de sono e humor (AYAKI et al., 2015; NA et al., 2015) . Estudos mostram que pessoas felizes têm menos olho seco e desconforto ocular (KAWASHIMA et al., 2015; SELIGMAN et al., 2005) . Foi considerado também que pessoas com um certo nível de atividade e exercício físico podem apresentar melhora no olho seco (KAWASHIMA et al., 2014; SANO et al., 2014) .

5 MÉTODO

5.1 Princípios Éticos

A pesquisa seguiu as recomendações propostas pelo protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) e foi previamente registrada na PROSPERO (Sistema Internacional de Registro de Revisões sistemáticas) sob o número CRD42018089933.

5.2 Local do estudo

Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceió-Alagoas-Brasil.

5.3 Tipo de estudo

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise dos ensaios clínicos aleatórios (**Figura 6**).

5.4 Amostra

5.4.1 Critérios de inclusão

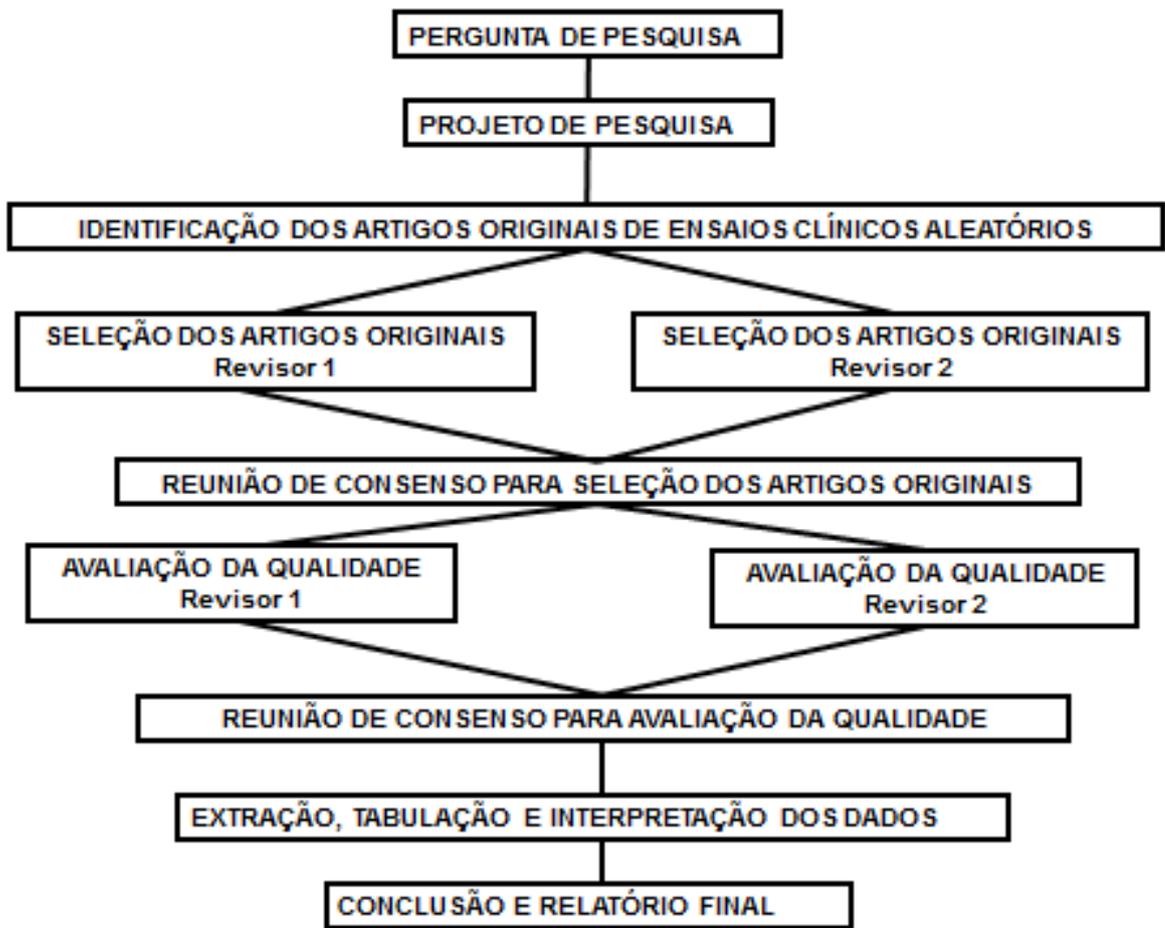
Foram incluídos os artigos originais dos ensaios clínicos aleatórios que compararam a efetividade do uso de colírios lubrificantes com e sem preservativos em pacientes com olho seco, em idade superior a 18 anos.

O artigo original é a síntese de uma pesquisa, baseado no relatório final e publicado em uma única revista científica (BARBOSA, 2015). O ensaio clínico aleatório foi definido como um estudo que envolveu um ou mais grupos de intervenção e pelo menos um grupo controle, com alocação aleatória dos participantes e medidas de controle (HIGGINS et al., 2011)

Como já definido, olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas que cursa com desconforto ocular causado pela instabilidade lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação e alterações neurogênicas e daí os danos na superfície ocular. Com esta nova definição, ressaltamos a importância da “homeostase lacrimal” e das “anormalidades neurosensoriais” na fisiopatologia e, então, conceito de olho seco (WILLCOX et al., 2017).

Lubrificantes ou lágrimas artificiais são medicações que substituem a lágrima e são usadas como tratamento convencional do olho seco. Preservativos são substâncias colocadas no colírio multidoso para evitar contaminação bacteriana (CRAIG et al., 2017) (JONES et al., 2017).

Figura 6 - Etapas de execução da revisão sistemática



Legenda: revisor 1, Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro; revisor 2, Luiz Eduardo Feliciano Ribeiro.

Fonte: Fabiano Timbó, Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) Universidade Federal de Alagoas, 2015.

A aleatorização adequada foi definida como o processo de alocação que permitiu a cada paciente ter a mesma possibilidade de ser alocado no grupo que recebeu a intervenção, grupo experimental, ou no grupo que não recebeu a intervenção, grupo controle (JADAD et al., 1996).

5.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos que apresentavam dados incompletos sobre a condução da pesquisa, estudos realizados em outras patologias que não olho seco, estudos em menores que 18 anos, aqueles que utilizavam colírios que não fossem lubrificantes ou que adicionassem outro princípio ativo nas comparações como os antiglaucomatosos, antibióticos ou corticosteroides, estudos com animais e aqueles com seguimento menor que 15 dias.

5.4.3 Amostragem

5.4.3.1 Identificação dos artigos originais

Foram realizadas as buscas nas bases de dados sem restrição de data, idioma ou quaisquer outras. Essas bases de dados foram: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE), Excerpta Medica database (EMBASE), e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As estratégias de busca de artigos originais abrangeram o seguinte período: CENTRAL, de 1993 até abril de 2018; MEDLINE, de 1966 até abril de 2018; EMBASE, de 1980 até Abril de 2018 e LILACS, de 1982 até Abril de 2018. A estratégia de busca de estudos foi com os seguintes termos: *lubricants OR artificial tears OR artificial tears, lubricants AND dry eye OR dry eye syndrome OR syndromes, dry eye* (APÊNDICE A). As datas mais antigas referentes ao início da busca por artigos originais coincidem com o início da criação das bases de dados.

5.4.3.2 Seleção de artigos originais

Dois revisores (Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro e Luiz Eduardo Feliciano Ribeiro), médicos especialistas em Oftalmologia, selecionaram, de forma independente, títulos, resumos e textos completos, para avaliar se cada artigo preenchia os critérios de elegibilidade. Em caso de desacordo, o consenso foi usado para chegar a uma conclusão, e reuniões realizadas quando eram necessárias. Um formulário padronizado foi usado para compilar todos os dados do estudo. Artigos duplicados, artigos com dados incompletos e aqueles não obtidos na íntegra foram excluídos. Se os dados ou um estudo não estivessem disponíveis, os autores da revisão enviaram correspondência para os autores do estudo. Os revisores, ao realizar as análises dos artigos, não tinham mascaramento algum com relação a todas informações contidas nestes.

5.5 Avaliação da qualidade metodológica

A análise da qualidade de um ensaio clínico depende do resultado da avaliação de vários itens. Nesta revisão ela foi avaliada através da Tabela para o Risco de Viés (TRV), que é uma ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar risco de viés nos estudos (HIGGINS et al., 2011) (Apêndice K).

Os itens da TRV são: método de escolha da sequência de alocação, sigilo da alocação, mascaramento, dados incompletos dos resultados das variáveis e relato incompleto das variáveis. Cada item pode ser classificado em: baixo risco de viés, alto risco de viés e indeterminado risco de viés. O julgamento de cada item foi baseado na informação descrita em

cada artigo original incluído. Não houve contato com os autores para esclarecimentos de dúvidas quanto aos itens para classificação do risco de viés (BARBOSA, 2015). Os critérios para analisar cada item foram:

a) Método de escolha da sequência de alocação: Baixo risco de viés: referência a tabela de números aleatórios, geração de sequência por meio de computador, arremesso de moeda, arremesso de dados, sorteio e embaralhar cartas ou envelopes; Alto risco de viés: se um sistema foi utilizado de forma não randômica para a escolha dos participantes (data de aniversário, número de prontuário, etc.).

b) Sigilo da alocação: Baixo risco de viés: alocação central (farmácia, telefone ou pela web), sequência numerada de ampolas com aparências idênticas e envelopes seriados, opacos e não transparentes; Alto risco de viés: se o método utilizado permitisse saber qual seria o próximo participante para cada grupo de análise.

c) Mascaramento: Baixo risco de viés: ausência de mascaramento desde que o revisor acredite que o mascaramento não influenciaria positivamente nos resultados, referência ao mascaramento dos participantes da pesquisa e quando houver mascaramento do participante e do responsável pela coleta de dados; Alto risco de viés: se o mascaramento não foi utilizado.

d) Dados incompletos dos resultados das variáveis: Baixo risco de viés: quando não há ausência de dados dos resultados das variáveis, descrição dos motivos para ausência dos dados das variáveis e quando os dados ausentes não influenciem nos resultados; Alto risco de viés: quando há ausência de dados dos resultados das variáveis sem descrição dos motivos para ausência dos dados das variáveis.

e) Relato incompleto das variáveis: Baixo risco de viés: quando o resultado de todas as variáveis citadas foi descrito. Alto risco de viés: quando nem todas as variáveis citadas foram relatadas nos resultados.

O risco indeterminado de viés foi considerado quando não havia informação suficiente no artigo original para classificar o item como sendo de baixo ou alto risco de viés.

A análise dos itens foi executada pelos dois mesmos revisores já citados, com reuniões quando havia discordâncias.

Um estudo era considerado de baixo risco de viés se ele apresentasse descrição adequada do método de escolha da sequência de alocação, sigilo da alocação e mascaramento e que tivesse descrito nitidamente seus resultados por meio da análise, como também descrevendo o resultado final de cada variável.

5.6 Variáveis

Os revisores utilizaram um formulário padronizado para coleta de dados que foi criado após reuniões e mediante experiência com outras revisões sistemáticas pelos autores. Os formulários eram compostos de vários itens, como nome do autor, título do estudo, ano de publicação e revista, descrição do método, características dos participantes, dados relativos ao procedimento realizado na intervenção e no grupo controle, dados sobre as variáveis e notas adicionais relevantes (APÊNDICES B, C, D, E).

Foram avaliados os desfechos relacionados às variáveis contínuas, contabilizando o número de eventos dentro do número de participantes de cada grupo, e nas variáveis contínuas foram calculados a média, o desvio padrão e o número de participantes.

Os tipos de variáveis deste estudo foram as dicotômicas e as contínuas. Foram consideradas como variáveis primárias (as mais utilizadas no diagnóstico) os valores em segundos do TBUT, o escore de coloração da superfície ocular, os valores do Teste de Schirmer, que avalia a secreção lacrimal, em milímetros e o escore de sintomas do questionário de OSDI. As variáveis secundárias foram acuidade visual, escore da citologia de impressão, osmolaridade, concentração de biomarcadores, dobras conjuntivais, sintomas de olho seco como queimação ocular, hiperemia, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, sensação de areia e ressecamento e escala análoga visual de dor ou desconforto ocular. As variáveis dicotômicas são as dobras conjuntivais e a presença ou não dos sintomas de olho seco supracitados. As demais variáveis são contínuas.

A definição das variáveis utilizadas segue abaixo:

a) Valor do TBUT: é o valor em segundos no qual se inicia a ruptura do filme lacrimal (*Tear Break Up Time*). Quanto menor, significa filme lacrimal mais instável, e logo compatível com maior gravidade do olho seco; em geral os do tipo evaporativo ou misto (WOLFFSOHN et al., 2017).

b) Escore da gradação da coloração da superfície ocular: são contabilizados quantos quadrantes da córnea e/ou conjuntiva estão corando após instilação de corantes vitais, como a fluoresceína, a lisamina verde ou o rosa bengala. Mais regiões corando com estes fluidos, trazem a percepção de que existem defeitos epiteliais que podem ser sugestivos de maior gravidade do olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017).

c) Valor do teste de Schirmer: está correlacionado principalmente com a secreção lacrimal. Consiste em introduzir um papel filtro específico no fundo de saco conjuntival no terço externo da pálpebra inferior e solicitar que o paciente fique com os olhos fechados por 5 minutos. A avaliação do resultado é feita através da parte do papel que ficou umedecida,

marcando em milímetros essa porção, e sendo anormal os valores inferiores a 10 mm (DRY EYE WORKSHOP, 2007c).

d) Escore do OSDI: este é um dos questionários padronizados mais utilizados na avaliação do olho seco, consiste em perguntas sobre os sintomas do paciente e como interferem no seu cotidiano e, quanto maior o escore, em geral maior a severidade do olho seco (SCHIFFMAN et al., 2000).

e) Acuidade visual: significa o quanto de visão ou capacidade de enxergar contornos e detalhes a pessoa possui. Ela é avaliada através da projeção de optotipos, sendo os mais utilizados os de Snellen (DRY EYE WORKSHOP, 2007c).

f) Escore da citologia de impressão: consiste num teste em que um papel filtro específico é colocado em várias regiões da superfície ocular para captar células desse epitélio e assim realizar uma graduação do quanto de metaplasia escamosa existe na superfície ocular, assim como avaliar a contagem de células caliciformes e deficiência límbica que são importantes no diagnóstico de olho seco (NELSON, 1988).

g) Osmolaridade lacrimal: consiste num teste para avaliar a osmolaridade lacrimal pois a hierosmolaridade é um fator presente no olho seco (LIU et al., 2009). Nesse teste, amostras de lágrima são coletadas com um delicado coletor para obtenção de um volume lacrimal satisfatório, o qual é avaliado por um osmômetro, como por exemplo, o Tearlab Osmolarity System® (California, E.U.A) (WOLFFSOHN et al., 2017).

h) Concentração de biomarcadores inflamatórios: avaliados a partir da avaliação de amostra lacrimal quanto a presença de marcadores indicativos de inflamação, como o TNF e o ICAM (WOLFFSOHN et al., 2017).

i) Sintomas de olho seco: avaliados através de questionamento ao paciente quanto a sintomas sugestivos de olho seco, como queimação ocular, fotofobia, sensação de corpo estranho, sensação de areia, hiperemia, ressecamento, lacrimejamento, se presentes ou não antes e depois de cada tratamento (WOLFFSOHN et al., 2017).

j) Presença ou não de dobras conjuntivais paralelas: avaliadas através de biomicroscopia, e consistem em dobras da conjuntiva paralelas à borda palpebral inferior que são sugestivas de olho seco (WOLFFSOHN et al., 2017).

k) Escore da escala análoga de dor ou desconforto ocular: é uma escala com questões sobre dor ocular ou desconforto, considerando que quanto maior o escore, mais dor esse paciente sente nos olhos (NELSON; FARRIS, 1988).

l) Avaliação dos efeitos colaterais relatados nos estudos e como foram investigados.

5.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o aplicativo de computador Review Manager 5.2 (REVMAN, 2012), produzido pela Colaboração Cochrane. Adotou-se o valor de $p \leq 0,05$ nos resultados das variáveis. Todas as análises foram executadas de acordo com o método de intenção de tratar.

As variáveis: sintomas de queimação ocular, fotofobia, sensação de areia, sensação de corpo estranho, hiperemia, ressecamento ocular, lacrimejamento e o sinal de dobras paralelas conjuntivais foram avaliadas como dicotômicas. Foi utilizado o método risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), no modelo de efeito randômico. As variáveis: sensação de corpo estranho, queimação ocular e fotofobia foram analisadas por meio da diferença de risco relativo (DDR) com IC 95%, no modelo de efeito randômico, por apresentar “ausência de evento” em pelo menos um dos grupos analisados nos estudos incluídos.

As variáveis: Testes objetivos (Schirmer, TBUT), escore do questionário OSDI (*Ocular Surface Disease Index*), acuidade visual, escore da citologia de impressão, gradação da coloração conjuntival e corneana, valores da osmolaridade lacrimal, escore da escala visual análoga para dor ou desconforto ocular e concentração de biomarcadores inflamatórios, foram analisadas como quantitativas contínuas. Foi utilizado o método diferença padrão da média (DPM) com IC 95%, no modelo de efeito randômico.

Foi considerada a análise de sensibilidade e da homogeneidade dos estudos incluídos que está indicada quando alguma dúvida surge em relação à consistência dos resultados. Foi planejada a comparação entre os resultados dos estudos com baixo risco de viés e os de alto risco de viés. E os critérios avaliados nesta análise, quando haviam divergência, seriam os riscos de viés, o financiamento de indústrias e o uso de estudos não publicados.

Foi planejada a execução de um gráfico de funil para avaliar o viés de publicação e outros vieses de informação quando 10 ou mais estudos foram incluídos em uma meta-análise. Interpretamos assimetria no gráfico de funil em conjunto com características do estudo, como o tamanho da amostra ou outros fatores potenciais, como fonte de financiamento.

Foi planejada a execução da análise de sensibilidade para avaliar o impacto da exclusão de estudos com baixa qualidade metodológica os não publicados, ou os com muitos participantes excluídos.

Para avaliação da heterogeneidade estatística, o software Revman (REVMAN, 2012) também calcula o teste de heterogeneidade, de quando a metanálise contém dois ou mais estudos. O nível de significância para esse teste foi de 10% ($p < 0,1$) (HIGGINS; GREEN,

2002). Foi utilizado o teste de Higgins (I^2) (HIGGINS; GREEN, 2002), tendo sido utilizada a fórmula: $I^2 = [(Q - Gl/Q) \times 100\%$.

Nesta fórmula, “Q” é o valor do qui-quadrado e “GL” o seu grau de liberdade. Foi adotado nessa revisão sistemática e metanálise o valor do $I^2 \geq 50\%$, como valor significativo e representativo de heterogeneidade estatística entre os estudos.

6 RESULTADOS

6.1 Artigos originais identificados

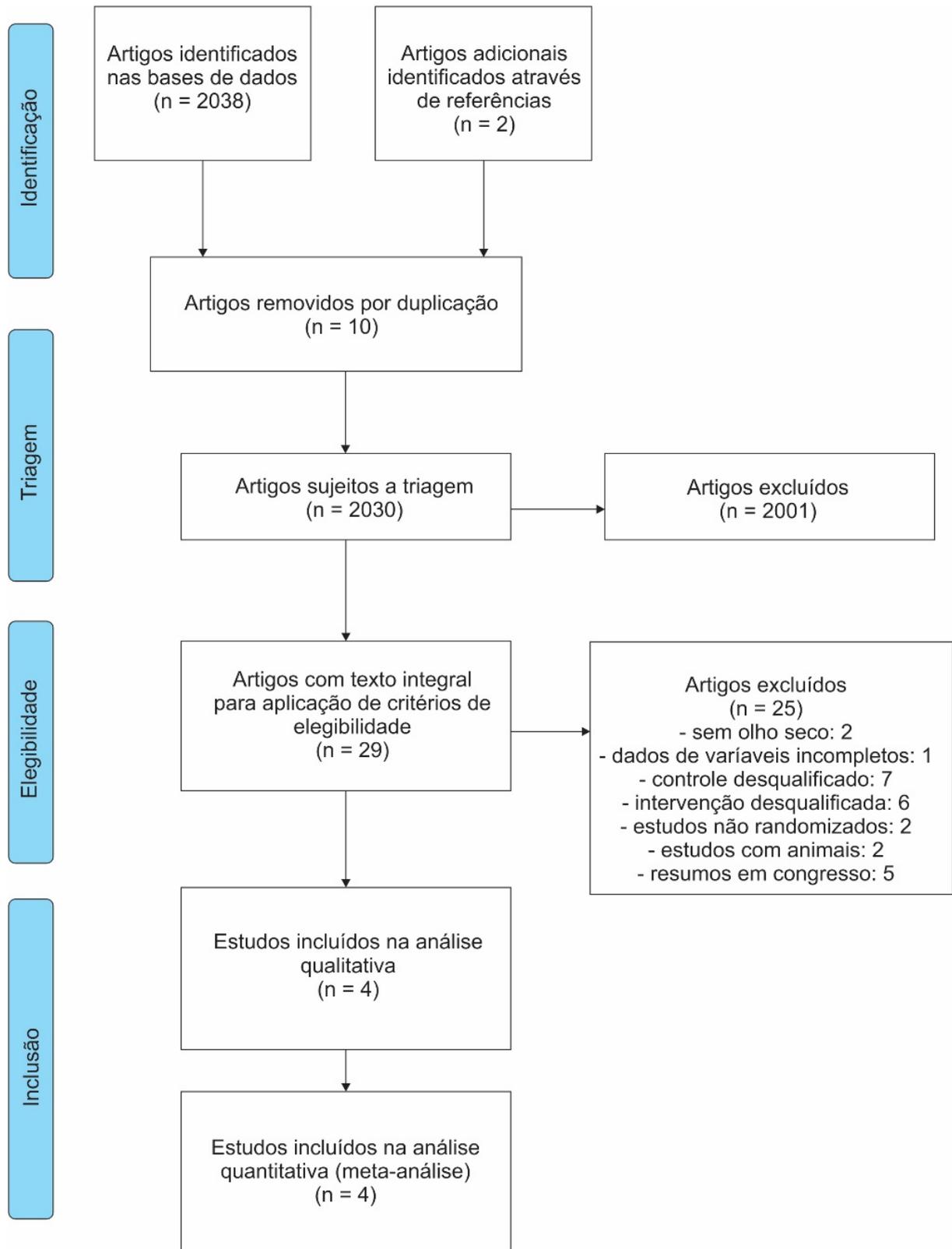
O número de artigos originais identificados em cada base de dados assim como o número de artigos originais que foram incluídos e excluídos desta revisão sistemática estão apresentados no fluxograma (Figura 6). As referências bibliográficas dos artigos originais incluídos também foram observadas. A última busca ocorreu em abril de 2018. Foram encontrados 480 títulos na EMBASE, 789 na MEDLINE, 623 na CENTRAL e 146 na LILACS.

Foram selecionados 4 artigos originais pelas estratégias de busca (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAH, 2017). Foi realizada uma análise detalhada dos critérios e inclusão e exclusão dos artigos originais selecionados para identificar duplicação de publicações, não havendo exclusões de artigos por essa razão, e os títulos dos artigos excluídos e incluídos e principal motivo encontram-se no APÊNDICE F.

Foram analisados dados de 323 participantes que foram incluídos nos 4 artigos originais, comparando-se o uso de colírios lubrificantes sem preservativos com os lubrificantes com preservativos no tratamento de olho seco.

A ficha de coleta de dados contendo as informações referentes às características individuais de cada um dos 04 artigos originais incluídos se encontra nos APÊNDICES de B a E, como já citado. Entre os artigos originais incluídos: um analisou **Tear Naturale (Alcon) versus Tearlose (Darou Company)**, sendo o Tear Naturale um colírio composto de dextran 70 -1mg/ml, hipromelose 3mg/ml, hidroxipropil e metilcelulose não preservados, mas com vários outros componentes. E o Tearlose contendo hidroxipropil, metilcelulose 0.3g , 0.1g of dextran e cloreto de benzalcônio 0.01% como preservativo; em pacientes com olho seco avaliados com OSDI > 20 (SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAH, 2017). Outro estudo comparou o colírio **Xiel Ofteno (Sophia laboratories) versus Systane (Alcon), o primeiro grupo de colírios contendo** xantam 0,09% com sulfato de condroitina 0,1% sem preservativos, e o Systane constituído de HP guar, e propileno glicol 0,3% com cloreto de polidrômio a 0,005% como preservativo em pacientes com olho seco entre 12 e 45 de escore do OSDI (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016). O terceiro estudo avaliou o uso de **Hialuronato de sódio 0,1% (Pharmacia) versus Liquifilm (Allergan)**, contendo o primeiro hialuronato de sódio 0,1 % não preservado e o segundo álcool polivinil 1,4% com clorambutol 0,5% como preservativo em pacientes com olho seco moderadamente severo sem informar o escore do OSDI (NELSON; FARRIS, 1988). O último estudo comparou o **Hylabak, Abak (THEA LABORATORIES) versus Systane (Alcon)**, o primeiro contendo hialuronato de sódio a

Figura 7 - Fluxograma dos artigos identificados e selecionados



Fonte: Baseado no *checklist* do PRISMA, 2009 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*).

0,15% sem preservativos e o segundo contendo polietileno 0,4% e propileno glicol 0,3%, HP guar, com cloreto de polidrómio a 0,005% como preservativo em pacientes com olho seco leve (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013) (Quadro 3).

As referências dos artigos originais também foram analisadas, tendo sido duas incluídas na fase de identificação dos títulos, mas esses artigos não foram selecionados por não terem preenchido os critérios de inclusão.

Quadro 3 - **Resumo da intervenção e grupo controle nos estudos selecionados**

Estudo	País	Duração	Intervenção	Controle
Safarzadeh, et al. 2016	Irã	4 semanas	Hipromelose e outros	Hipromelose e outros + BAK
Pérez-Balbuena, et al. 2016	México/América	8 semanas	Xantam e outros	HP guar + cloreto de polidrómio
Nelson, et al. 1988	Estados Unidos	8 semanas	Hialuronato de sódio	Álcool polivinil + clorambutol
Astakhov, et al. 2013	Rússia	12 semanas	Hialuronato de sódio	HP guar e outros + cloreto de polidrómio

Legenda: BAK: Cloreto de benzalcônio, HP: Hidroxipropil

Fonte: Nelson et al, 1988; Safarzadeh et al, 2016; Pérez-Balbuena et al, 2016; Astakhov et al, 2013 (adaptado pela autora).

Quanto à análise da qualidade metodológica, nesta revisão apenas um artigo teve mais itens, porém não todos com baixo risco de viés (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016), enquanto os demais estudos tiveram, na maioria dos itens avaliados, risco indeterminado de viés, e outros com alto risco de viés, resultados dos formulários no APÊNDICE G, H, I, J (Figuras 7 e 8).

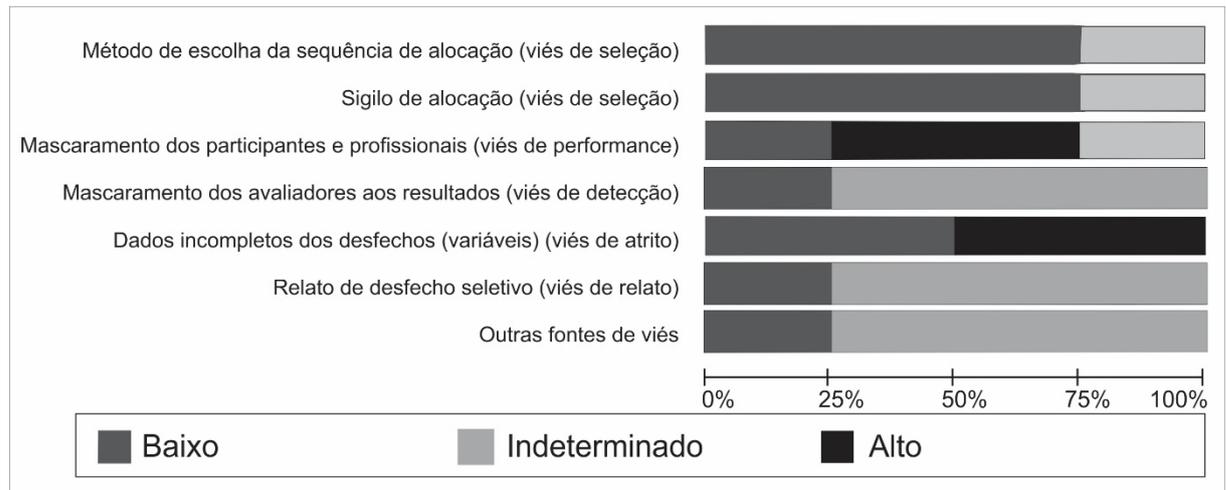
Figura 8 - Avaliação da qualidade metodológica por artigo

	Método de escolha da sequência de alocação (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Mascaramento dos participantes e profissionais (viés de performance)	Mascaramento dos avaliadores aos resultados (viés de detecção)	Dados incompletos dos desfechos (variáveis) (viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (viés de relato)	Outras fontes de viés
Astakhov 2013	+	+	-	?	-	?	?
Nelson 1988	?	?	?	?	+	?	?
Pérez-Balbuena 2016	+	+	+	+	-	+	?
Safarzadeh 2017	+	+	-	?	+	?	+

Fonte: Executado a partir do software REVMAN 5.2

Legenda: “+”: baixo risco de viés, “-”: alto risco de viés, “?”: risco indeterminado de viés

Figura 9 - Prevalência dos itens dos artigos quanto à qualidade metodológica



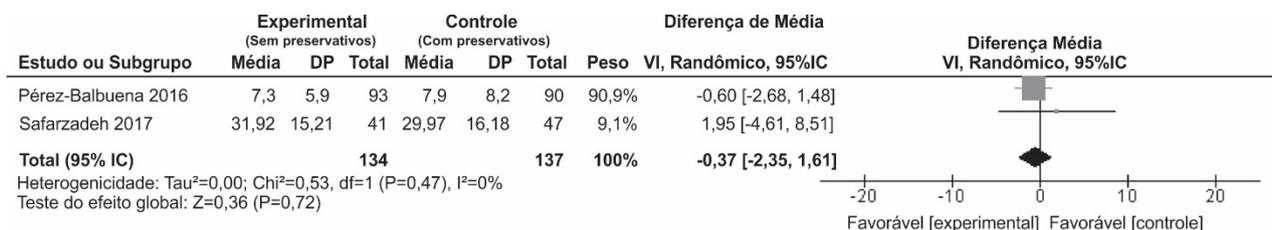
Fonte: Executado a partir do software REVMAN 5.2

6.2 Variáveis estudadas

6.2.1 O escore do questionário OSDI

O escore do OSDI (Ocular Surface Disease Index - Allergan) foi relatado em dois estudos ((PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAH, 2017),), e não houve diferença significativa entre eles nem heterogeneidade importante. (diferença padrão de média = 0,37; IC 95%: -2,35 a 1,61; P = 0,72; $I^2 = 0\%$) (Figura 9).

Figura 10 - Metanálise para o OSDI



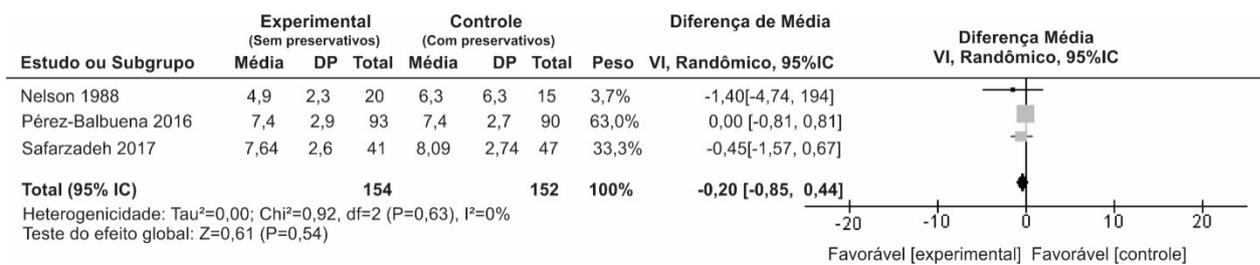
Legenda: DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; VI, variância inversa; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

6.2.2 O Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal (TFBUT)

O tempo de ruptura do filme lacrimal (TFBUT) foi descrito em 3 estudos (NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) , com diferença padrão de média de 0,20 (IC 95%: -0,85 a 0,44; P = 0,54; I² = 0%), também sem diferença significativa entre os grupos de lubrificantes sem conservantes e preservados não havendo heterogeneidade significativa entre os estudos (Figura 10).

Figura 11 - Metanálise para o TBUT



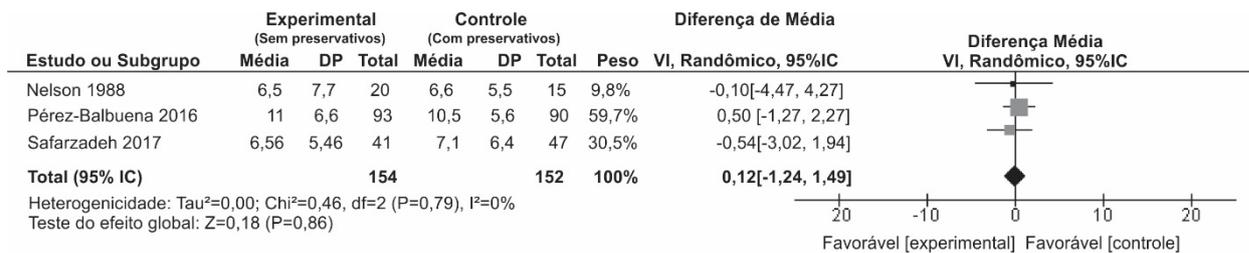
Legenda: DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; VI, variância inversa; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

6.2.3 Os valores do teste de Schirmer

A secreção aquosa lacrimal, avaliada pelo teste de Schirmer, esteve presente em 3 estudos (NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) , não havendo significância estatística na metanálise entre o grupo intervenção e controle nestes estudos, com diferença padrão de média de 0,12 e também sem heterogeneidade significativa (IC 95%: -1,24 a 1,49; P = 0,86; I² = 0%). (Figura 11)

Figura 12 - Metanálise dos valores do Teste de Schirmer



Legenda: DP, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança; VI, variância inversa; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

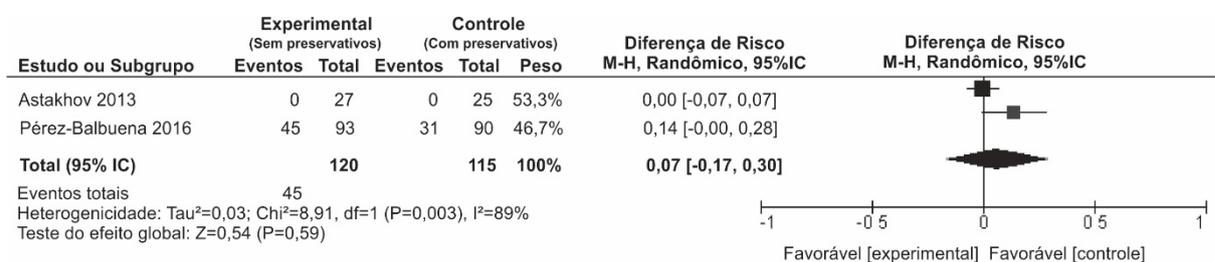
6.2.4 Coloração corneana e/ou conjuntival

A coloração da córnea foi avaliada em 3 estudos (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) , no entanto, não fizemos a metanálise porque os autores usaram métodos diferentes para quantificar esse resultado. Um estudo utilizou o método de classificação de von Bijsterveld graduado de 0 a 9 (NELSON; FARRIS, 1988; VAN BIJSTERVELD, 1969), enquanto o segundo usou o esquema de Oxford (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; BRON; EVANS; SMITH, 2003). O terceiro estudo disse ter usado a avaliação da coloração da superfície com lisamina verde e fluoresceína, mas não descreveu o método tampouco os resultados (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016).

6.2.5 Presença de sintomas de olho seco (queimação, fotofobia e sensação de corpo estranho)

Queimação, sensação de corpo estranho e fotofobia foram descritas em dois estudos (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016) , considerando a presença ou não desse sintoma. Não houve diferença estatisticamente significativa entre lágrimas artificiais não preservadas e preservadas, com diferença de risco 0,07 (IC 95 %: -0,17 a 0,30; P = 0,59; I² = 89%), 0,00 (IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0,59; I² = 0%) e 0,01 (IC 95%: -0,06 a 0,07; P = 0, 0,62; I² = 0%), respectivamente. Foi observado que houve heterogeneidade estatisticamente significativa para o sintoma “queimação ocular” (I² > 50%) (Figuras 12, 13, 14).

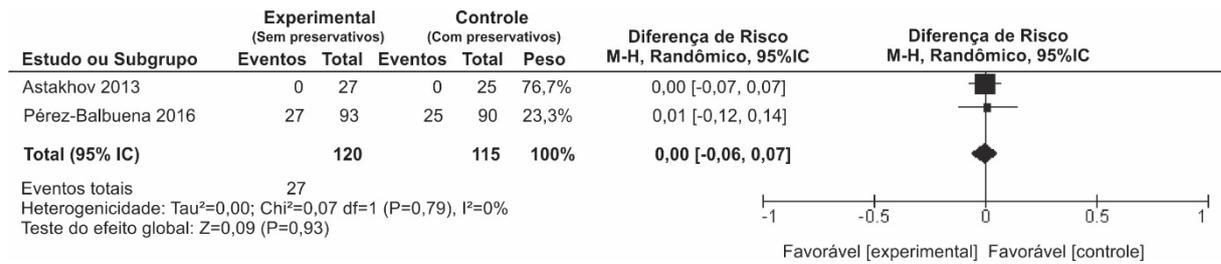
Figura 13 - Metanálise para o sintoma “queimação”



Legenda: M-H, teste de Mantel-Haenzel; IC, intervalo de confiança; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

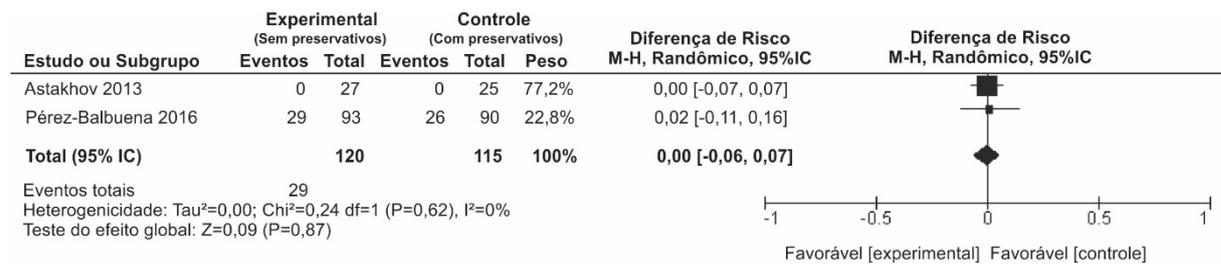
Figura 14 - Metanálise para o sintoma “sensação de corpo estranho”



Legenda: M-H, teste de Mantel-Haenzel; IC, intervalo de confiança; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

Figura 15 - Metanálise para o sintoma “fotofobia”



Legenda: M-H, teste de Mantel-Haenzel; IC, intervalo de confiança; randômico, modelo de efeito randômico; GL, graus de liberdade.

Fonte: Executado a partir do *software* REVMAN 5.2

6.2.6 Outros sintomas de olho seco nos quais a metanálise não foi possível de ser realizada

Sensação de lacrimejamento, um sintoma, foi descrita em um estudo (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016), no qual os autores descreveram uma redução de 50% para 23% no grupo intervenção comparado a uma redução de 28% para 17% no grupo controle. A hiperemia, um sinal ocular seco, também foi descrita no mesmo estudo (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016) e uma redução de 59% para 28% foi reportada no grupo intervenção comparada a 73% a 35% no grupo controle. O sintoma de ressecamento foi avaliado em um estudo (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013), variando de 3,7% a nenhum (zero) caso no grupo intervencionista, comparado ao grupo controle que não apresentava nenhum caso no início e após a medicação.

O sintoma “sensação de areia nos olhos” foi avaliado em um estudo (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013), variando de 11,11% a nenhum caso no grupo intervencionista comparado ao grupo controle variando de 12% no início a nenhum caso (zero) após a medicação.

Pacientes sem dobras paralelas foram avaliados em um estudo (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013), variando de 55,56% no início do estudo e 81,48% no grupo de intervenção, em comparação com 64% a 88% no grupo controle. Porém, os autores não descreveram o valor de “p” com relação aos resultados em nenhuma das variáveis descritas.

6.2.7 Osmolaridade lacrimal

A osmolaridade lacrimal foi avaliada em apenas um estudo (NELSON; FARRIS, 1988), em que a média do grupo de intervenção foi de 339,5 mOsm / kg antes do uso de colírios lubrificantes oculares sem conservantes e alterada para 312 mOsm / kg após 8 semanas de intervenção; o grupo controle teve 371,4 mOsm / kg antes do uso de colírio preservado e 311,8 depois de usá-lo. Esses resultados não foram estatisticamente significantes.

6.2.8 Citologia de Impressão

Os graus de citologia de impressão bulbar foram avaliados em um estudo (NELSON; FARRIS, 1988), em que a média dos escores foi de 2,4 antes e 2,3 após a intervenção em comparação com 2,7 antes e 2,3 após o uso de medicação de controle. Esses resultados também não foram estatisticamente significativos.

Os graus de citologia de impressão palpebral foram avaliados em um estudo ((NELSON; FARRIS, 1988)), em que a média foi de 1,3 antes e 0,8 após a intervenção em comparação a 1,0 antes e 0,7 após o uso de medicação de controle. Esses resultados não mostraram uma diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

6.2.9 Escore da escala de dor ou desconforto ocular

Uma escala visual analógica para classificar a dor e o desconforto foi avaliada em um estudo (NELSON; FARRIS, 1988). O escore médio variou de 65,9 a 37 no grupo intervencionista e de 67,6 a 31,3 no grupo controle, e esses resultados não foram estatisticamente significantes intergrupos ($p > 0,05$).

6.2.10 Acuidade visual

A acuidade visual foi avaliada em dois estudos, no entanto em um deles (NELSON; FARRIS, 1988) não houve descrição dos resultados. No outro estudo, a acuidade visual foi DE 6/6 no pior olho em 59,26% no início e mudou para 81,48% no grupo intervencionista, em comparação com 64% a 84% no grupo controle. Esses resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$)(ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

6.2.11 Edema e dobras do flap corneano pós cirurgia refrativa (LASIK)

O edema do retalho foi avaliado em um estudo relacionado ao olho seco pós-LASIK e variou de 7,41% a nenhum caso no grupo intervencionista, e de 4% a zero no grupo controle. As dobras dos flaps corneanos foram avaliadas no mesmo estudo, variando de nenhum caso a 3,7% no grupo intervencionista comparado ao grupo controle que não apresentava nenhum caso de dobras do retalho no início e após a medicação. Esse estudo não relatou o valor de “p” (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

6.2.12 Satisfação do paciente

Um estudo avaliou a eficácia global considerando uma das seguintes respostas do paciente: "satisfatório", "não muito satisfatório" e "insatisfatório". Todos os sujeitos tiveram uma resposta “satisfatória”, exceto por um sujeito após a intervenção e dois pacientes no grupo de controle no início cuja resposta foi “não muito satisfatória” em relação à eficácia, porém após o término do estudo, apenas um paciente manteve resposta “não satisfatória”. Esse item não foi considerado uma variável mas uma observação que os autores fazem quanto à avaliação de satisfação dos pacientes no tocante aos colírios.(ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

6.3 Análise de sensibilidade e heterogeneidade entre os estudos

Um artigo selecionado teve 5 itens de qualidade metodológica, dentre os 7, classificados como baixo risco de viés (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016). Os demais artigos tiveram de alto risco de viés a risco indeterminado de viés. Quanto à população, esta também não foi heterogênea, visto que em todos os estudos o número de participantes foi inferior a mil. O olho seco pode ser causado por diversas etiologias, porém nenhum estudo especificou a etiologia da doença, até porque em geral o olho seco não tem apenas uma causa, podendo ser misto. Portanto, a análise de sensibilidade não foi realizada visto que não houve heterogeneidade explícita nos artigos.

A única variável em que houve heterogeneidade referiu-se ao sintoma “queimação ocular” ($I^2 = 89\%$), já que heterogeneidade maior que 50% é considerada estatisticamente significativa.

6.4 Relato de efeitos colaterais

Não houve relatos de efeitos colaterais nos estudos selecionados para esta revisão sistemática.

7. DISCUSSÃO

7.1 Contexto

A lágrima artificial perfeita deveria ser capaz de reparar o filme lacrimal defeituoso com a menor frequência de instilação de um colírio lubrificante com o menor efeito colateral possível (LEMP, 2008; MOSHIRFAR et al., 2014; TONG et al., 2012) . A curta duração do lubrificante na córnea, somada ao tempo em geral limitado no qual ocorre a real melhora dos sintomas, é um problema comum dos lubrificantes (MOSHIRFAR et al., 2014).

A citotoxicidade e a alta prevalência de distúrbios da superfície ocular de preservativos foram relatadas em vários estudos (BAUDOUIN et al., 2010; JAENEN et al., 2007) . Altas concentrações de BAK causam danos no epitélio da córnea, reduzem a produção de lágrimas e mucinas, reduzem a densidade celular caliciforme e induzem metaplasia escamosa. Estudos recentes relataram que a BAK pode causar quebras de DNA em cadeia simples e dupla nas células epiteliais da córnea humana, como também pode afetar a barreira hemato-aquosa (ABE et al., 2014; CHEN et al., 2013a; KIM; OH; KIM, 2011; YE et al., 2011)

As lágrimas artificiais sem conservantes em geral são recomendadas para olho seco na prática clínica, porém os substitutos de lágrimas de dose única são mais caros para o fabricante e para a compra e são mais difíceis de usar devido ao dispositivo. Até mesmo os colírios sem preservativos multidoses que já existem, têm essas mesmas desvantagens (BAUDOUIN et al., 2010; MURUBE; MURUBE; ZHUO, 1998; MURUBE; PATERSON; MURUBE, 1998) .

Sabe-se hoje que tanto os colírios com preservativos quanto os sem preservativos podem causar toxicidade quando usados em maior frequência e em maior quantidade, e também que os danos à superfície ocular podem ser causados por vários componentes existentes nos colírios, mesmo nos não preservados. Além disso, a própria doença ocular e o princípio ativo podem causar esta irritação e danos oculares (BAUDOUIN et al., 2010; GOMES et al., 2017; MANTELLI et al., 2011) .

Poucos estudos foram realizados comparando colírios lubrificantes com e sem preservativos no tratamento do olho seco, e os que existem foram realizados por curto tempo de duração e com pouca exposição de preservativos, o que pode ter dificultado a avaliação de segurança, ou seja, a presença de mais ou menos efeitos colaterais (BAUDOUIN et al., 2010; GOMES et al., 2017; MANTELLI et al., 2011) .

Os estudos existentes, em geral poucos deles randomizados, apresentam resultados controversos: alguns apresentam resultados favoráveis aos colírios sem preservativos (DUTESCU; PANFIL; SCHRAGE, 2017; HWANG et al., 2014a; JEE et al., 2014, 2015);

enquanto outros não observaram diferença significativa entre os grupos (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) .

Um estudo, por exemplo, apresentou melhora na osmolaridade melhor que os do grupo não preservados em duas vezes, e melhora no escore de escala de dor 10% acima dos não preservados , assim como a citologia de impressão foi três vezes melhor no grupo de pacientes que usaram colírios com preservativos, porém nenhum destes resultados teve significância estatística (NELSON; FARRIS, 1988).

7.2 As variáveis da revisão

As variáveis “sintomas” foram avaliadas em todos os estudos, mas 2 delas utilizaram o escore OSDI (Ocular Surface Disease Index) (SCHIFFMAN et al., 2000). Não houve diferença estatística entre os dois grupos na meta-análise do escore OSDI (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) . Com relação ao escore deste questionário de olho seco, Hwang et al., e Perenyi et al. observaram melhora no grupo de colírios sem preservativos, porém Hwang avaliou no grupo de intervenção, a associação do colírio sem preservativos com o diquafosol, e isso pode ter sido um viés. Já Perenyi realizou uma série de casos, não havendo um grupo controle (HWANG et al., 2014a; PERÉNYI et al., 2017).

Os sintomas também foram avaliados com outra escala, como a Escala Analógica de dor / desconforto e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (NELSON; FARRIS, 1988). Alguns sintomas foram analisados individualmente em dois grupos: sensação de corpo estranho, fotofobia e queimação, não tendo sido observada diferença estatística significativa após metanálise. Uma só variável, a de queimação, obteve heterogeneidade elevada ($I^2=89\%$) (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016). Outros sintomas como hiperemia e sensação de lacrimejamento foram descritos em um estudo não tendo sido descrito o valor de “p” entre os dois grupos (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016). Os sintomas de ressecamento, e sinais como presença de dobras paralelas ou edema do flap (em casos após a cirurgia LASIK) foram relatados em um estudo, mas sem a descrição do valor P, que também constituiu-se uma limitação nesta revisão (ou seja, dados com resultados incompletos nos ensaios) (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

Com relação aos sintomas, a literatura mostra em alguns estudos melhora dos mesmos com colírios lubrificantes sem preservativos. Jee et al, observaram melhora dos sintomas

quando comparavam hialuronato sem preservativo com a mesma fórmula com preservativo, porém ele associou corticóide no grupo da intervenção e ciclosporina no grupo controle (JEE et al., 2014). E o mesmo autor observou em outro estudo que os pacientes que usaram fluormetalona sem preservativo e hialuronato sem preservativos, ambos tinham melhora dos sintomas (JEE et al., 2015).

Os estudos supracitados, entretanto, utilizavam comparações usando corticosteroides ou ciclosporina, o que inviabiliza a comparação. Já Astakhov et al. e Pérez-Balbuena et al., autores selecionados nesta revisão, não observaram significância estatística na melhora dos sintomas, ou então não avaliaram o valor de “p” no estudo (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016) .

Sanchez et al. e Macri et al. avaliaram pacientes pós facectomizados e observaram melhora nos sintomas de olho seco com colírios sem preservativos, porém foram estudos abertos em que não houve comparação com uma lágrima não preservada.

A qualidade do filme lacrimal e sua taxa de evaporação, realizada pelo tempo de ruptura do filme lacrimal (TBUT) e a quantidade de secreção lacrimal avaliada pelo teste de Schirmer foram analisadas em três estudos. A metanálise foi realizada, mas não mostrou um resultado estatisticamente significativo entre eles (NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAH, 2017) . A literatura mostra bons resultados com relação ao BUT, mas ou foram realizados estudos não randomizados ou a intervenção ou grupo controle não estavam qualificados (HWANG et al., 2014a; JEE et al., 2014; PERÉNYI et al., 2017) .

Com relação aos valores do teste de Schirmer, estes têm sido melhores com o uso de colírios não preservados em alguns estudos, entretanto dois estudos associaram corticoides ou outras lágrimas artificiais à intervenção (HWANG et al., 2014a; JEE et al., 2014) , enquanto o outro realizou um estudo aberto apenas com colírios sem preservativos (BRJESKY et al., 2014).

A coloração da córnea e a coloração conjuntival foram avaliadas em três estudos, mas um deles relatou apenas que utilizou um grau de escala de 0 a 3 (SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAH, 2017); outro estudo registrou que classificou a coloração de lisamina e fluoresceína, mas não descreveu o método utilizado, nem os resultados (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016) ; o terceiro artigo utilizou o método de classificação de van Bijsterveld de 0 a 9 (NELSON; FARRIS, 1988; VAN BIJSTERVELD, 1969) ; e o quarto usou o esquema de Oxford (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; BRON; EVANS; SMITH, 2003) .

Os vários métodos usados para realizar a coloração foram uma limitação na análise desse desfecho, além de não deixarem explícito se houve melhora significativa em algum dos grupos.

A coloração da superfície foi avaliada em vários outros estudos, que também demonstraram resultados controversos, pois seus autores observaram melhora dessa variável com colírios preservados. Mas um deles, Brjesky et al, realizou um estudo aberto tipo série de casos, e o outro, Hwang, associou outra droga no grupo da intervenção (BRJESKY et al., 2014; HWANG et al., 2014a) .

A acuidade visual é uma variável importante e sabe-se que, em casos graves de olho seco, a deficiência visual é uma complicação comum (DRY EYE WORKSHOP, 2007b). Esse desfecho, entretanto, foi relatado em dois estudos apenas, tendo um deles mencionado os resultados sem significância estatística entre os grupos controle e intervenção após o tratamento (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013; NELSON; FARRIS, 1988) . Sabe-se que os distúrbios visuais podem ser causados no olho seco, porém nenhum outro estudo na literatura avaliou essa variável.

Sabe-se que a osmolaridade do filme lacrimal tem um excelente desempenho no diagnóstico de olho seco, maior do que outros testes, principalmente em casos graves de doença do olho seco (VERSURA; PROFAZIO; CAMPOS, 2010). No entanto, apenas foi avaliada em um estudo, que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, apesar de ter sido melhor em duas vezes com os colírios com conservantes (NELSON; FARRIS, 1988). Brjesky et al encontraram um resultado significativo para osmolaridade, porém realizaram um estudo aberto com colírios sem preservativos (BRJESKY et al., 2014).

A citologia de impressão é um método realizado em que se usa um filtro de acetato de celulose para remover células epiteliais superficiais da conjuntiva, como também para avaliar o grau de metaplasia na conjuntiva, causada por várias etiologias, como a doença do olho seco (NELSON; HAVENER; CAMERON, 1983). Tem resultados muito bons no diagnóstico de olho seco, mas essa variável só foi avaliada em um estudo, sem diferença estatística entre os grupos embora tenha sido três vezes melhor no grupo de colírios com conservantes (NELSON; FARRIS, 1988). Já Hwang et al. e Brjesky et al encontraram resultados melhores de citologia nos grupos de colírios não preservados, mas, é preciso ressaltar que: o primeiro associou outra droga à intervenção e o segundo estudo não foi randomizado.

Apenas um estudo avaliou a “eficácia global”, a que os autores referiram “tolerância do paciente”. Essa variável foi avaliada pelos pesquisadores, que usaram os termos “não muito satisfatório”, “muito satisfatório” e “insatisfatório”. Eles relataram que apenas um paciente não

teve tolerância ao medicamento de controle no dia 28, no entanto, na última consulta (dia 84), eles não encontraram um resultado estatisticamente significativo entre os grupos. A limitação nesses desfechos é que o método para acessar essas respostas não foi descrito no artigo (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013).

Enfim, são escassos na literatura os estudos que comparem diretamente colírios de lágrimas artificiais preservados e não preservados. A maioria dos estudos associam outras drogas à intervenção ou realizam estudos abertos não randomizados, o que torna difícil a comparação. Os quatro estudos selecionados não apresentaram efetividade superior quanto as variáveis estudadas, em nenhum dos grupos, o que reforça a controvérsia na literatura.

7.3 A segurança dos lubrificantes preservados e não preservados

Com relação aos efeitos colaterais, que são a razão para a escolha atual de colírios sem conservantes, não houve efeitos adversos significativos em nenhum dos grupos desses estudos. Safazadeh et al não observaram nenhum efeito adverso no grupo que usou colírio preservado, e atribuíram isso ao curto tempo de tratamento neste estudo. Perez-Balbuena et al relataram que os efeitos colaterais não foram associados à intervenção em seu estudo (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017) .

Astakhov et al descreveram em seus resultados que ambos os tratamentos foram bem tolerados, sem efeitos adversos tópicos ou sistêmicos significativos, ou descontinuação do tratamento por qualquer motivo, tendo sido relatados apenas dois casos de edema de córnea no grupo que usou lubrificantes sem conservantes, e um caso de edema corneano no grupo de lágrimas artificiais preservadas, os quais foram atribuídos à cirurgia LASIK e não aos lubrificantes estudados. Por fim, Nelson et al relataram que não houve efeitos colaterais em nenhum dos grupos estudados em sua pesquisa (NELSON; FARRIS, 1988).

A literatura existente mostra que os colírios preservados podem causar mais sintomas adversos como irritação ocular a longo prazo, o que tem sido observado nos estudos com antiglaucomatosos por exemplo (PISELLA; POULIQUEN; BAUDOUIN, 2002), porém são escassos os estudos que comparem a segurança de lubrificantes com e sem preservativos.

Sabe-se que o efeito tóxico e irritativo dos preservativos na superfície ocular são dose e tempo dependentes, portanto, podemos atribuir a ausência de efeitos colaterais relatados nestes estudos possivelmente a um tempo curto de duração dos estudos, que foi de 4 semanas (SAFARZADEH; AZIZZADEH; AKBARSHAHI, 2017), 8 semanas (NELSON; FARRIS, 1988; PÉREZ-BALBUENA et al., 2016) e 12 semanas (ASTAKHOV; ASTAKHOV; LISOCHKINA, 2013)

7.4 Limitações desta revisão

Esta revisão sistemática teve algumas limitações. A primeira delas foi a diversidade de preservativos comparados. Quando comparamos qualquer lubrificante preservado com quaisquer lubrificantes não preservados, apesar de todos os preservativos causarem danos semelhantes na superfície ocular, e no caso desta revisão todos eles pertencerem à mesma família do BAK, sabemos que cada um pode ter algumas peculiaridades. A mesma coisa acontece com os diversos princípios ativos comparados, porém neste estudo, os lubrificantes utilizados tinham a mesma função e pertenciam à mesma classe, sendo comum em revisões sistemáticas comparar grupos ou classes de medicamentos, sem que interfira nos resultados.

Outra limitação foi a diversidade de severidade e etiologias do olho seco dos participantes dos estudos. Houve participantes com olho seco leve a severo, e houve casos de Sjogren, não Sjogren e olho seco após Lasik por exemplo, o que também poderia influenciar nos resultados visto que casos mais graves respondem menos que casos mais leves da doença. Porém essa não foi uma limitação da revisão e sim dos ensaios, pois eles não subdividiram os pacientes por etiologia da doença, até porque isso seria difícil visto que o olho seco pode ter inúmeras causas associadas, sendo misto na maioria das vezes, porém provavelmente isto não interfere na metanálise.

A terceira limitação foi a baixa qualidade metodológica dos estudos. Esta revisão sistemática avaliou estudos os quais se analisados individualmente, nenhum deles apresentou baixo risco de viés; apenas um deles apresentou mais itens com baixo risco de viés e isto interfere diretamente nos resultados da revisão pois a resposta à pergunta não é definitiva. (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016).

A quarta limitação foi a não padronização dos testes diagnósticos. Um exemplo foi a coloração conjuntival analisada de diversas formas, impossibilitando a metanálise, pela divergência entre elas, o que também pode ter interferido nos resultados visto que os desfechos poderiam ter sido significativamente melhores em um dos grupos, mas não tivemos como avaliar.

Por fim, outra limitação desta revisão foi a falta de descrição adequada das variáveis e seus resultados. Nesta revisão, observamos que testes importantes para diagnosticar o olho seco, como osmolaridade e testes de citologia de impressão, foram raramente usados nos estudos analisados; esta ausência de análise em alguns estudos de variáveis que são importantes para avaliar olho seco pode ter sido uma limitação dos ensaios clínicos (WOLFFSOHN et al., 2017).

7.5 Implicações na prática clínica e nas pesquisas futuras

Com esta revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, não podemos garantir que os colírios não preservados sejam mais efetivos e seguros que os colírios preservados, entretanto a experiência clínica do cotidiano de cada oftalmologista é de fundamental importância na escolha dessa medicação. Pode-se, por exemplo, basear na severidade do olho seco, quando o paciente tem um olho seco mais grave e necessita usar o colírio por um tempo prolongado e com uma frequência maior, situação em que se deve preferir os sem colírios sem preservativos.

Convém também respeitar o perfil do paciente, seu nível de esclarecimento e suas condições financeiras, visto que, se o manuseio do colírio não preservado ou seu alto custo representarem um risco de descontinuação do tratamento, será melhor usar um preservado que não contenha cloreto de Benzalcônio, por exemplo.

Com relação à aplicação científica, esta revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstra a necessidade de mais ensaios clínicos de melhor qualidade metodológica que solucionem as limitações dos artigos analisados nesta revisão, como estudos com um período de análise mais longo, com melhor descrição das variáveis, melhor padronização do diagnóstico e com a mesma classificação de severidade do olho seco; ensejando que a resposta da pergunta da pesquisa seja melhor atendida.

8 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou não haver diferença estatística significativa de efetividade e segurança entre os grupos de colírios lubrificantes com e sem preservativos, entretanto os ensaios clínicos incluídos foram classificados como de moderado a alto risco de viés, o que gera uma necessidade de mais estudos para se chegar à resposta definitiva da pergunta desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ABE, R. Y. et al. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 413–418, jun. 2014.
- ABETZ, L. et al. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 9, p. 111, 8 dez. 2011.
- ABREAU, K. et al. Temperatures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjögren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. **The ocular surface**, v. 14, n. 1, p. 64–73, 2016.
- ABUSHARHA, A. A.; PEARCE, E. I. The effect of low humidity on the human tear film. **Cornea**, v. 32, n. 4, p. 429–434, abr. 2013.
- ACEDP, P. Blepharitis PPP. **Am Acad Ophthalmol**, 2013.
- ACHTSIDIS, V. et al. Dry eye in Graves' ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia. **European journal of ophthalmology**, v. 23, n. 4, p. 473–479, 2013.
- AHN, J. M. et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. **American Journal of Ophthalmology**, v. 158, n. 6, p. 1205-1214.e7, dez. 2014.
- AKIYAMA, R.; USUI, T.; YAMAGAMI, S. Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography. **Cornea**, v. 34, p. S115–S120, 2015.
- ALBACH, K. A.; LAUER, M.; STOLZE, H. H. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests. **Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft**, v. 91, n. 2, p. 229–234, 1994.
- ALBIETZ, J. et al. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. **Optometry and vision science**, v. 80, n. 6, p. 420–430, 2003.
- ALFAWAZ, A. M. et al. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. **Current eye research**, v. 39, n. 3, p. 257–262, 2014.
- ALFONSO, S. A.; FAWLEY, J. D.; LU, X. A. Conjunctivitis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 42, n. 3, p. 325–345, 2015.
- ALHATEM, A.; CAVALCANTI, B.; HAMRAH, P. **In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions**. Seminars in Ophthalmology. **Anais...Taylor & Francis**, 2012
- ALIO, J. L.; RODRIGUEZ, A. E.; WRÓBELDUDZIŃSKA, D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 26, n. 4, p. 325–332, jul. 2015.
- ALVES, M. et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. **PloS One**, v. 9, n. 5, p. e97921, 2014.

- AMRANE, M. et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease—A randomised comparative study. **Journal francais d’ophtalmologie**, v. 37, n. 8, p. 589–598, 2014.
- ANWAR, Z.; WELLIK, S. R.; GALOR, A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 24, n. 2, p. 136–143, 2013.
- ARAGONA, P. et al. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren’s syndrome patients. **Eye (London, England)**, v. 19, n. 5, p. 535–539, maio 2005.
- ARAUJO, A. S. L. et al. Influence of hyperprolactinemia on collagen fibers in the lacrimal gland of female mice. **Clinics**, v. 70, n. 9, p. 632–637, 2015.
- ARGÜESO, P. et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 47, n. 1, p. 113–119, 2006.
- ARGÜESO, P. et al. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 34, p. 23037–23045, 2009.
- ARITA, R. et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. **Ophthalmology**, v. 115, n. 5, p. 911–915, 2008.
- ARITA, R. et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. **Ophthalmology**, v. 116, n. 3, p. 379–384, 2009a.
- ARITA, R. et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. **Ophthalmology**, v. 116, n. 11, p. 2058–2063. e1, 2009b.
- ARITA, R. et al. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. **Cornea**, v. 32, n. 3, p. 242–247, 2013.
- ARYA, S. K. et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. **Cornea**, v. 23, n. 6, p. 632–634, ago. 2004.
- ASTAKHOV, Y. S.; ASTAKHOV, S. Y.; LISOCHKINA, A. B. Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hylabak®) versus a preserved lacrimal substitute (Systane®) used for 3 months in patients after LASIK. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 7, p. 2289–2297, 2013.
- ATHAPPILLY, G. K.; BRAVERMAN, R. S. Congenital alacrima in a patient with blepharophimosis syndrome. **Ophthalmic Genetics**, v. 30, n. 1, p. 37–39, mar. 2009.
- AVISAR, R. et al. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. **Cornea**, v. 19, n. 2, p. 145–147, mar. 2000.
- AYAKI, M. et al. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 889, 2015.
- AZZAROLO, A. M. et al. Androgen support of lacrimal gland function. **Endocrine**, v. 6, n. 1, p. 39–45, 1997.
- BACHMAN, W. G.; WILSON, G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 26, n. 11, p. 1484–1488, 1985.

BANDAMWAR, K. L.; PAPAS, E. B.; GARRETT, Q. Fluorescein staining and physiological state of corneal epithelial cells. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 37, n. 3, p. 213–223, 2014.

BANDLITZ, S. et al. A new portable digital meniscometer. **Optometry and Vision Science**, v. 91, n. 1, p. e1–e8, 2014a.

BANDLITZ, S. et al. Comparison of a new portable digital meniscometer and optical coherence tomography in tear meniscus radius measurement. **Acta ophthalmologica**, v. 92, n. 2, p. e112–e118, 2014b.

BARBOSA, F. **PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA DURANTE A ANESTESIA GERAL PARA A PREVENÇÃO DA MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIA**. Tese de Doutorado—[s.l.] Universidade Federal de Alagoas, 2015.

BARR, J. T. et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. **Cornea**, v. 18, n. 1, p. 34–46, 1999.

BARTLETT, J. et al. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. **Clinical Ophthalmology**, p. 1719, set. 2015.

BAUDOUIN, C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. **Journal francais d'ophtalmologie**, v. 30, n. 3, p. 239–246, 2007.

BAUDOUIN, C. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. **Progress in retinal and eye research**, v. 29, n. 4, p. 312–334, 2010.

BAUDOUIN, C. et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. **The ocular surface**, v. 11, n. 4, p. 246–258, 2013.

BAUDOUIN, C. et al. Correlation between the inflammatory marker HLA DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 56, n. 7, p. 298–298, 2015.

BAUDOUIN, C.; DE LUNARDO, C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. **British journal of ophthalmology**, v. 82, n. 1, p. 39–42, 1998.

BEARDSLEY, R. M. et al. Desiccating stress decreases apical corneal epithelial cell size—modulation by the metalloproteinase inhibitor doxycycline. **Cornea**, v. 27, n. 8, p. 935, 2008.

BEGLEY, C. et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 4, p. 2645–2653, 2013.

BEGLEY, C. G. et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. **Cornea**, v. 20, n. 6, p. 610–618, ago. 2001.

BEGLEY, C. G. et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. **Optometry and vision science**, v. 83, n. 1, p. 15–21, 2006.

BELMONTE, C. et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 404–437, 2017.

- BENELLI, U. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 5, p. 783, 2011.
- BENITEZ-DEL-CASTILLO, J. M. et al. Safety and efficacy clinical trials for SYL1001, a novel short interfering RNA for the treatment of dry eye disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 57, n. 14, p. 6447–6454, 2016.
- BENITO, M. J. et al. Intra-and inter-day variation of cytokines and chemokines in tears of healthy subjects. **Experimental eye research**, v. 120, p. 43–49, 2014.
- BERNARDI, F. R. et al. Olho seco: diagnóstico e manejo. **Acta méd.(Porto Alegre)**, v. 36, p. [7]-[7], 2015.
- BERNAUER, W. et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. **British journal of ophthalmology**, v. 90, n. 3, p. 285–288, 2006.
- BERRY, M. et al. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. **Optometry and Vision Science**, v. 85, n. 10, p. E930–E938, 2008.
- BEST, N.; DRURY, L.; WOLFFSOHN, J. S. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. **Contact lens and anterior eye**, v. 35, n. 4, p. 171–174, 2012.
- BEST, N.; DRURY, L.; WOLFFSOHN, J. S. Predicting success with silicone-hydrogel contact lenses in new wearers. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 36, n. 5, p. 232–237, 2013.
- BIELORY, B.; BIELORY, L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. **Immunology and Allergy Clinics**, v. 30, n. 3, p. 323–336, 2010.
- BIELORY, L. Ocular toxicity of systemic asthma and allergy treatments. **Current Allergy and asthma reports**, v. 6, n. 4, p. 299–305, 2006.
- BILKHU, P. S.; NAROO, S. A.; WOLFFSOHN, J. S. Randomised masked clinical trial of the MGD Rx eye bag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. **British Journal of Ophthalmology**, v. 98, n. 12, p. 1707–1711, 2014.
- BLACKIE, C. A. et al. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. **Cornea**, v. 28, n. 7, p. 789–794, 2009.
- BLACKIE, C. A. et al. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. **Cornea**, v. 29, n. 12, p. 1333–1345, 2010.
- BLACKIE, C. A.; CARLSON, A. N.; KORB, D. R. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. **Current opinion in ophthalmology**, v. 26, n. 4, p. 306–313, 2015.
- BLACKIE, C. A.; KORB, D. R. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. **Cornea**, v. 29, n. 1, p. 34–38, 2010.
- BLACKIE, C. A.; KORB, D. R. A Novel Lid Seal Evaluation: The Korb–Blackie Light Test. **Eye & contact lens**, v. 41, n. 2, p. 98–100, 2015.
- BLADES, K. J.; PATEL, S.; AIDOO, K. E. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 7, p. 589–597, jul. 2001.

- BLALOCK, T. D. et al. Release of membrane-associated mucins from ocular surface epithelia. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 5, p. 1864–1871, 2008.
- BLEHM, C. et al. Computer vision syndrome: a review. **Survey of ophthalmology**, v. 50, n. 3, p. 253–262, 2005.
- BLODI, B. A.; BYRNE, K. A.; TABBARA, K. F. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. **International ophthalmology**, v. 12, n. 1, p. 41–45, 1988.
- BONINI, M. et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 15, n. 2, p. 184–192, 2015.
- BONINI, S. Atopic keratoconjunctivitis. **Allergy**, v. 59, p. 71–73, 2004.
- BOUSQUET, J. et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. **Allergy**, v. 70, n. 11, p. 1372–1392, 2015.
- BRANDT, J. D. et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. **American Journal of Ophthalmology**, v. 112, n. 3, p. 297–301, 15 set. 1991.
- BRANDT, J. E. et al. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. **Biology of sex differences**, v. 6, n. 1, p. 19, 2015.
- BRAUN, R. J. et al. A model for tear film thinning with osmolarity and fluorescein. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 55, n. 2, p. 1133–1142, 2014.
- BRIGNOLE, F. et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 42, n. 1, p. 90–95, 2001.
- BRIGNOLE-BAUDOIN, F. et al. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 3, p. 273–280, 2011.
- BRJESKY, V. V. et al. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak[®]) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 8, p. 1169–1177, 2014.
- BRON, A. J. Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. **British journal of ophthalmology**, v. 70, n. 4, p. 241–245, 1986.
- BRON, A. J. Reflections on the tears. **Eye**, v. 11, n. 5, p. 583, 1997.
- BRON, A. J. et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). **Ocular Surface**, v. 5, n. 2, p. 108–152, 2007.
- BRON, A. J. et al. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. **The ocular surface**, v. 7, n. 2, p. 78–92, 2009.
- BRON, A. J. et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. **The ocular surface**, v. 12, n. 2, p. S1–S31, 2014.

- BRON, A. J. The definition and classification of dry eye disease. In: **Dry Eye**. [s.l.] Springer, 2015. p. 1–19.
- BRON, A. J. et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. **Progress in retinal and eye research**, v. 44, p. 36–61, 2015.
- BRON, A. J. et al. Tfos dewes ii pathophysiology report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 438–510, 2017.
- BRON, A. J.; BENJAMIN, L.; SNIBSON, G. R. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. **Eye**, v. 5, n. 4, p. 395, 1991.
- BRON, A. J.; EVANS, V. E.; SMITH, J. A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. **Cornea**, v. 22, n. 7, p. 640–650, 2003.
- BRON, A. J.; MENGHER, L. S. Congenital deficiency of meibomian glands. **British journal of ophthalmology**, v. 71, n. 4, p. 312–314, 1987.
- BRON, A. J.; TIFFANY, J. M. The contribution of meibomian disease to dry eye. **The ocular surface**, v. 2, n. 2, p. 149–164, 2004.
- BRUIX, A.; ADÁN, A.; CASAROLI-MARANO, R. P. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. **Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 85–92, 2006.
- BRZHESKIY, V. V. et al. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of Visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. **Advances in therapy**, v. 32, n. 12, p. 1263–1279, 2015.
- BURON, N. et al. Differential mechanisms of conjunctival cell death induction by ultraviolet irradiation and benzalkonium chloride. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 10, p. 4221–4230, out. 2006.
- CAFFERY, B. et al. MUC16 expression in Sjogren’s syndrome, KCS, and control subjects. **Molecular vision**, v. 14, p. 2547, 2008.
- CAFFERY, B. et al. MUC1 expression in Sjogren’s syndrome, KCS, and control subjects. **Molecular vision**, v. 16, p. 1720, 2010.
- CAKATAY, U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. **Medical Hypotheses**, v. 66, n. 1, p. 110–117, 2006.
- CAMPAGNA, P. et al. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. **Acta Ophthalmologica Scandinavica. Supplement**, n. 224, p. 53, 1997.
- CARDONA, G. et al. Knowledge and use of tear film evaluation tests by spanish practitioners. **Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry**, v. 88, n. 9, p. 1106–1111, set. 2011.
- CARDONA, G. et al. Effects of transient blur and VDT screen luminance changes on eyeblink rate. **Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association**, v. 37, n. 5, p. 363–367, out. 2014.

CAVALLERO, C. RELATIVE EFFECTIVENESS OF VARIOUS STEROIDS IN AN ANDROGEN ASSAY USING THE EXORBITAL LACRIMAL GLAND OF THE CASTRATED RAT. **Acta endocrinologica**, v. 55, n. 1, p. 119–130, 1967.

ČEJKOVÁ, J.; ČEJKA, Č.; LUYCKX, J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. **Histology and histopathology**, v. 27, n. 7, p. 1029, 2012.

CHALMERS, R. L. et al. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. **Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry**, v. 89, n. 10, p. 1435–1442, out. 2012.

CHALMERS, R. L.; BEGLEY, C. G.; CAFFERY, B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. **Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association**, v. 33, n. 2, p. 55–60, abr. 2010.

CHAO, C.; GOLEBIOWSKI, B.; STAPLETON, F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. **The Ocular Surface**, v. 12, n. 1, p. 32–45, jan. 2014.

CHEN, J.; GREEN-CHURCH, K. B.; NICHOLS, K. K. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 12, p. 6220–6231, 2010.

CHEN, J. J. et al. Atopic keratoconjunctivitis: a review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 3, p. 569–575, 2014.

CHEN, W. et al. Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. **Experimental eye research**, v. 89, n. 3, p. 311–318, 2009.

CHEN, W. et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. **Cornea**, v. 32, n. 12, p. 1599–1606, 2013a.

CHEN, W. et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 9, p. 6287–6297, 2013b.

CHENG, A. M. S. et al. Accelerated Restoration of Ocular Surface Health in Dry Eye Disease by Self-Retained Cryopreserved Amniotic Membrane. **The Ocular Surface**, v. 14, n. 1, p. 56–63, jan. 2016.

CHHADVA, P. et al. The Impact of Eyelid Laxity on Symptoms and Signs of Dry Eye Disease. **Cornea**, v. 35, n. 4, p. 531, 2016.

CHOI, J. H. et al. Efficacy of the mineral oil and hyaluronic acid mixture eye drops in murine dry eye. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 29, n. 2, p. 131–137, 2015a.

CHOI, S. M. et al. Effects of DA-6034, a flavonoid derivative, on mucin-like glycoprotein and ocular surface integrity in a rabbit model. **Arzneimittelforschung**, v. 59, n. 10, p. 498–503, 2009.

CHOI, W. et al. Clinical Effect of Antioxidant Glasses Containing Extracts of Medicinal Plants in Patients with Dry Eye Disease: A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0139761, 2015b.

CHU, C. A.; ROSENFELD, M.; PORTELLO, J. K. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. **Optometry and Vision Science**, v. 91, n. 3, p. 297–302, 2014.

CHUNG, S.-H. et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. **Mol Vis**, v. 12, p. 415–421, 2006.

CLEARFIELD, E. et al. Conjunctival autograft for pterygium. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, p. CD011349, 11 fev. 2016.

COLLINS, M. et al. Blinking and corneal sensitivity. **Acta ophthalmologica**, v. 67, n. 5, p. 525–531, 1989.

COLLINS, M. J. et al. Blinking patterns and corneal staining. **Eye & contact lens**, v. 32, n. 6, p. 287–293, 2006.

COROI, M. C.; BUNGAU, S.; TIT, M. PRESERVATIVES FROM THE EYE DROPS AND THE OCULAR SURFACE. **Romanian Journal of Ophthalmology**, v. 59, n. 1, p. 2–5, mar. 2015.

CORRALES, R. M. et al. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. **Cornea**, v. 27, n. 5, p. 574–579, 2008.

COX, S. M.; NICHOLS, J. J. Association between meibomian gland testing and ocular surface sensitivity. **Cornea**, v. 34, n. 10, p. 1187–1192, 2015.

CRAIG, J. P. et al. The role of tear physiology in ocular surface temperature. **Eye**, v. 14, n. 4, p. 635, 2000.

CRAIG, J. P. et al. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. **Contact lens and anterior eye**, v. 33, n. 2, p. 83–87, 2010.

CRAIG, J. P. et al. Dry eye relief for VDU users from a USB-desktop humidifier. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 35, p. e28, 2012.

CRAIG, J. P. et al. TFOS DEWS II definition and classification report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 276–283, 2017.

CRAIG, J. P.; CHEN, Y.-H.; TURNBULL, P. R. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 56, n. 3, p. 1965–1970, 2015.

CRAIG, J. P.; TOMLINSON, A. Effect of age on tear osmolality. **Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry**, v. 72, n. 10, p. 713–717, 1995.

CRAIG, J. P.; TOMLINSON, A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. **Optometry and Vision Science**, v. 74, n. 1, p. 8–13, 1997.

CZEPITA, D. et al. **Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis**. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. **Anais...**2007

DANJO, Y. et al. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. **Acta Ophthalmologica**, v. 72, n. 4, p. 433–437, ago. 1994.

DARABAD, R. R. et al. Influence of aromatase absence on the gene expression and histology of the mouse meibomian gland. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 2, p. 987–998, 2013.

DARTT, D. A. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. **Progress in retinal and eye research**, v. 28, n. 3, p. 155–177, 2009.

DAULL, P.; LALLEMAND, F.; GARRIGUE, J.-S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 66, n. 4, p. 531–541, 2014.

DAWSON, L. et al. Antimuscarinic antibodies in Sjögren's syndrome: where are we, and where are we going? **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 10, p. 2984–2995, out. 2005.

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. **International journal of pharmaceutics**, v. 224, n. 1–2, p. 159–168, 2001.

DE MONCHY, I. et al. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 8, p. 5167–5173, 2011.

DE PAIVA, C. S. et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. **Experimental Eye Research**, v. 83, n. 3, p. 526–535, set. 2006.

DEAN, C. et al. Bmp7 regulates branching morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation. **Development**, v. 131, n. 17, p. 4155–4165, 2004.

DEBBASCH, C. et al. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by unpreserved and preserved beta-blockers on Chang conjunctival cells. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 42, n. 11, p. 2525–2533, out. 2001.

DEINEMA, L. A. et al. A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. **Ophthalmology**, v. 124, n. 1, p. 43–52, 2017.

DEL CASTILLO, J. M. B. et al. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 45, n. 9, p. 3030–3035, 2004.

DENOYER, A. et al. CX3CL1 expression in the conjunctiva is involved in immune cell trafficking during toxic ocular surface inflammation. **Mucosal immunology**, v. 5, n. 6, p. 702, 2012.

DENOYER, A.; RABUT, G.; BAUDOUIN, C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. **Ophthalmology**, v. 119, n. 9, p. 1811–1818, set. 2012.

DIAS, A. C. et al. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor β -1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 48, n. 7, p. 3038–3042, 2007.

DING, J.; LIU, Y.; SULLIVAN, D. A. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 56, n. 13, p. 7814–7820, 2015.

DING, J.; SULLIVAN, D. A. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. **JAMA ophthalmology**, v. 132, n. 5, p. 593–599, 2014.

DOAN, S. et al. Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. **Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection**, v. 3, p. 38, 22 fev. 2013.

DOANE, M. G. Dynamics of the human blink. In: **Plastische Chirurgie der Lider und Chirurgie der Tränenwege**. [s.l.] Springer, 1980. p. 13–17.

DOANE, M. G. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. **Ophthalmology**, v. 88, n. 8, p. 844–851, 1981.

DOĞAN, A. S. et al. Effects of topical antiglaucoma drugs on apoptosis rates of conjunctival epithelial cells in glaucoma patients. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 32, n. 1, p. 62–66, fev. 2004.

DOGRU, M. et al. Impression cytology in atopic dermatitis. **Ophthalmology**, v. 105, n. 8, p. 1478–1484, 1998.

DOGRU, M. et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 47, n. 5, p. 1895–1901, 2006.

DOGRU, M. et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. **Ophthalmology**, v. 114, n. 12, p. 2366–2367, dez. 2007.

DOGRU, M. et al. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 22, n. 12, p. 1581–1601, 2013.

DOGRU, M.; TSUBOTA, K. Pharmacotherapy of dry eye. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 12, n. 3, p. 325–334, 2011.

DOUGHERTY, J. M.; MCCULLEY, J. P. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 27, n. 1, p. 52–56, 1986.

DOWNIE, L. E. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 56, n. 12, p. 7260–7268, 2015.

DOWNIE, L. E.; KELLER, P. R. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. **Optometry and Vision Science**, v. 92, n. 12, p. 1189–1197, 2015.

DRY EYE WORKSHOP. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. **The Ocular Surface**, v. 5, n. 2, p. 93–107, abr. 2007a.

DRY EYE WORKSHOP. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. **The Ocular Surface**, v. 5, n. 2, p. 75–92, abr. 2007b.

DRY EYE WORKSHOP. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. **The Ocular Surface**, v. 5, n. 2, p. 108–152, abr. 2007c.

- DUMBLETON, K. et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Subcommittee on Epidemiology. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 11, p. TFOS20, 18 out. 2013.
- DUNDAS, M.; WALKER, A.; WOODS, R. L. Clinical grading of corneal staining of non-contact lens wearers. **Ophthalmic and Physiological Optics**, v. 21, n. 1, p. 30–35, 2001.
- DURKIN, S. R. et al. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 85, n. 3, p. 240–250, maio 2007.
- DUTESCU, R. M.; PANFIL, C.; SCHRAGE, N. Comparison of the effects of various lubricant eye drops on the in vitro rabbit corneal healing and toxicity. **Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie**, v. 69, n. 3, p. 123–129, 2 mar. 2017.
- ECKSTEIN, A. K. et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 82, n. 3p1, p. 291–297, 2004.
- EPITROPOULOS, A. T. et al. Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. **Cornea**, v. 35, n. 9, p. 1185–1191, set. 2016.
- EPSTEIN, S. P. et al. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. **Experimental eye research**, v. 111, p. 95–104, 2013.
- ERB, C.; GAST, U.; SCHREMMER, D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. **Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology**, v. 246, n. 11, p. 1593–1601, 2008.
- ERICKSON, R. P. et al. Clinical heterogeneity in lymphoedema-distichiasis with FOXC2 truncating mutations. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 11, p. 761–766, 2001.
- EUN, H. C. et al. A comparative study of the cytotoxicity of skin irritants on cultured human oral and skin keratinocytes. **The British Journal of Dermatology**, v. 130, n. 1, p. 24–28, jan. 1994.
- FECHTNER, R. D. et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. **Cornea**, v. 29, n. 6, p. 618–621, 2010.
- FEENSTRA, R. P.; TSENG, S. C. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. **Ophthalmology**, v. 99, n. 4, p. 605–617, 1992.
- FENGA, C. et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. **Eye (London, England)**, v. 22, n. 1, p. 91–95, jan. 2008.
- FERMON, S.; ZAGA, I. H.; ALVAREZ MELLONI, D. [Intraductal meibomian gland probing for the treatment of blepharitis]. **Archivos De La Sociedad Espanola De Oftalmologia**, v. 90, n. 2, p. 76–80, fev. 2015.
- FERNANDEZ-VALENCIA, R.; PELLICO, G. Functional anatomy of the human saccus lacrimalis. **Cells Tissues Organs**, v. 139, n. 1, p. 54–59, 1990.
- FINIS, D. et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. **Cornea**, v. 32, n. 12, p. 1549–1553, 2013.

FLOEGEL, I. et al. A conservative blepharoplasty may be a means of alleviating dry eye symptoms. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 81, n. 3, p. 230–232, jun. 2003.

FORTES, M. B. et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 8, p. 1590–1597, 2011.

FOULKES, G. N.; BRON, A. J. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. **The ocular surface**, v. 1, n. 3, p. 107–126, 2003.

FOX, R. I. et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. **Arthritis and Rheumatism**, v. 27, n. 4, p. 459–461, abr. 1984.

FRAUNFELDER, F. T.; SCIUBBA, J. J.; MATHERS, W. D. The role of medications in causing dry eye. **Journal of ophthalmology**, v. 2012, 2012.

FREGARD, T.; MACKIE, I.; ROSTRON, C. Therapeutic ptosis with botulinum toxin in epikeratoplasty. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 77, n. 12, p. 820–822, dez. 1993.

FREIRE, V. et al. In vitro effects of three blood derivatives on human corneal epithelial cells. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 9, p. 5571–5578, 2012.

FRIDMAN, D. **Associação entre hipoestesia corneana, olho seco e outros fatores em portadores de diabetes melito tipo 2**. Tese de Mestrado—Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.

FRIEDMAN, T.; FRIEDMAN, Z.; NEUMANN, E. Giant papillary conjunctivitis following cataract extraction. **Annals of ophthalmology**, v. 16, n. 1, p. 50–52, 1984.

FUCHS, E.; GREEN, H. Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A. **Cell**, v. 25, n. 3, p. 617–625, 1981.

FUJIHARA, T. et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**, v. 18, n. 4, p. 363–370, 2002.

FURST, D. E. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 12, p. 1960–1975, dez. 2004.

GALLETTI, J. G. et al. Benzalkonium chloride breaks down conjunctival immunological tolerance in a murine model. **Mucosal immunology**, v. 6, n. 1, p. 24, 2013.

GAO, M.; WU, G. Chemicals in Preservative-Free Tears, Branded and Generic. **Eye & Contact Lens**, v. 44, n. 3, p. 203–204, 2018.

GARREIS, F.; GOTTSCHALT, M.; PAULSEN, F. P. Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface. In: **Research Projects in Dry Eye Syndrome**. [s.l.] Karger Publishers, 2010. v. 45p. 16–22.

GARRETT, Q. et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 48, n. 4, p. 1559–1567, 2007.

GARRETT, Q. et al. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 11, p. 4844–4849, 2008.

GEERLING, G. et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie**, v. 238, n. 1, p. 45–52, jan. 2000.

GEERLING, G. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 2050–2064, 2011.

GEERLING, G.; MACLENNAN, S.; HARTWIG, D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 88, n. 11, p. 1467–1474, nov. 2004.

GENSHEIMER, W. G. et al. Novel formulation of glycerin 1% artificial tears extends tear film break-up time compared with Systane lubricant eye drops. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 5, p. 473–478, 2012.

GILBARD, J. P.; ROSSI, S. R. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. **Ophthalmology**, v. 99, n. 4, p. 600–604, 1992.

GÖBBELS, M.; SPITZNAS, M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. **Ophthalmology**, v. 99, n. 6, p. 873–878, 1992.

GOEBBELS, M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 1, p. 19–21, 2000.

GOLDBERG, I. et al. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. **Clinical & experimental ophthalmology**, v. 43, n. 3, p. 214–220, 2015.

GOLDING, T. R.; BRUCE, A. S.; MAINSTONE, J. C. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. **Cornea**, v. 16, n. 6, p. 649–661, 1997.

GOLD-VON, G. S.; AXELROD, F. B. Familial dysautonomia: update and recent advances. **Current problems in pediatric and adolescent health care**, v. 36, n. 6, p. 218–237, 2006.

GOMES, J. A. P. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 511–538, 2017.

GONG, L. et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. **British Journal of Ophthalmology**, v. 99, n. 7, p. 903–908, 2015.

GONZÁLEZ-PÉREZ, M. et al. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 7, p. 4504–4511, 17 jun. 2014.

GOTO, E. et al. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. **American Journal of Ophthalmology**, v. 133, n. 2, p. 181–186, fev. 2002.

GOTO, E. et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. **American Journal of Ophthalmology**, v. 144, n. 1, p. 81–85, jul. 2007.

GOTO, E.; TSENG, S. C. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. **Archives of Ophthalmology**, v. 121, n. 2, p. 173–180, 2003.

GOTO, Y.; IBARAKI, N.; MIYAKE, K. Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 121, n. 6, p. 835–839, jun. 2003.

GREEN, K. et al. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. **Ophthalmic research**, v. 24, n. 2, p. 99–102, 1992.

GREEN-CHURCH, K. B. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid–protein interactions in health and disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1979–1993, 2011.

GRUS, F. H. et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. **BMC ophthalmology**, v. 2, n. 1, p. 4, 2002.

GUILLON, M. et al. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. **Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry**, v. 74, n. 5, p. 273–279, 1997.

GUILLON, M.; MAISSA, C. Contact lens wear affects tear film evaporation. **Eye & contact lens**, v. 34, n. 6, p. 326–330, 2008.

GUMUS, K. et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 52, n. 1, p. 456–461, jan. 2011.

GUMUS, K.; PFLUGFELDER, S. C. Intranasal Tear Neurostimulation: An Emerging Concept in the Treatment of Dry Eye. **International Ophthalmology Clinics**, v. 57, n. 2, p. 101–108, 2017.

GUO, B. et al. Prevalence of Dry Eye Disease in Mongolians at High Altitude in China: The Henan Eye Study. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 17, n. 4, p. 234–241, ago. 2010.

GUTGESELL, V. J.; STERN, G. A.; HOOD, C. I. Histopathology of meibomian gland dysfunction. **American journal of ophthalmology**, v. 94, n. 3, p. 383–387, 1982.

HADDAD, E. et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. **Cochrane Database of systematic reviews**, n. 4, 2006.

HAN, S. B. Prevalence of Dry Eye Disease in an Elderly Korean Population. **Archives of Ophthalmology**, v. 129, n. 5, p. 633, 9 maio 2011.

HARRIS, M. G. et al. Survival of contaminating bacteria in over-the-counter artificial tears. **Journal of the American Optometric Association**, v. 67, n. 11, p. 676–680, nov. 1996.

HATTRUP, C. L.; GENDLER, S. J. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 70, p. 431–457, 2008.

HE, H. et al. Effects of mycophenolate mofetil on proliferation and mucin-5AC expression in human conjunctival goblet cells in vitro. **Molecular vision**, v. 16, p. 1913, 2010.

HEGAB, S. M. et al. Congenital alacrima without associated manifestations (AD). An affected father and son. **Ophthalmic Paediatrics and Genetics**, v. 12, n. 4, p. 161–163, dez. 1991.

HELMICK, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 1, p. 15–25, jan. 2008.

HENRICH, C. F.; RAMULU, P. Y.; AKPEK, E. K. Association of dry eye and inflammatory systemic diseases in a tertiary care–based sample. **Cornea**, v. 33, n. 8, p. 819–825, 2014.

HENRIQUEZ, A. S.; KORB, D. R. Meibomian glands and contact lens wear. **British Journal of Ophthalmology**, v. 65, n. 2, p. 108–111, 1981.

HERRERAS, J. M. et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. **Ophthalmology**, v. 99, n. 7, p. 1082–1088, jul. 1992.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 343, 18 out. 2011.

HIRAYAMA, M. et al. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. **Acta Ophthalmologica**, v. 91, n. 8, p. 756–762, dez. 2013.

HO, W.-T. et al. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 96, n. 6, p. 536–541, 2013.

HÖH, H. et al. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. **Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft**, v. 92, n. 6, p. 802–808, 1995.

HOLLAND, J. A Complete Approach to Dry Eye. [s.d.].

HOM, M. M.; SILVERMAN, M. W. Displacement technique and meibomian gland expression. **Journal of the American Optometric Association**, v. 58, n. 3, p. 223–226, 1987.

HONAVAR, S. G. et al. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. **Ophthalmology**, v. 107, n. 5, p. 975–979, maio 2000.

HONG, J. et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. **Cornea**, v. 32, n. 5, p. 716–721, 2013.

HONGYOK, T. et al. Effect of Chitosan-N-Acetylcysteine Conjugate in a Mouse Model of Botulinum Toxin B–Induced Dry Eye. **Archives of Ophthalmology**, v. 127, n. 4, p. 525–532, 2009.

HUA, X. et al. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. **Current eye research**, v. 40, n. 7, p. 657–667, 2015.

HUGHES, C.; HAMILTON, L.; DOUGHTY, M. J. A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. **Optometry and vision science**, v. 80, n. 8, p. 564–572, 2003.

HUMBEL, R. E. Insulin-like growth factors I and II. **European Journal of Biochemistry**, v. 190, n. 3, p. 445–462, 1990.

HWANG, H. S. et al. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. **Cornea**, v. 33, n. 9, p. 935–941, set. 2014a.

HWANG, J. et al. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. **Cornea**, v. 33, n. 7, p. 663–667, 2014b.

IBRAHIM, O. M. et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 5, p. 2194–2198, 2011.

LESTER, M. et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 6, p. 476–481, ago. 2014.

IMAM, S.; ELAGIN, R. B.; JAUME, J. C. Diabetes-associated dry eye syndrome in a new humanized transgenic model of type 1 diabetes. **Molecular vision**, v. 19, p. 1259, 2013.

IMAYASU, M.; HORI, Y.; CAVANAGH, H. D. Effects of multipurpose contact lens care solutions and their ingredients on membrane-associated mucins of human corneal epithelial cells. **Eye & contact lens**, v. 36, n. 6, p. 361–366, 2010.

INOUE, M.; KATAKAMI, C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 34, n. 7, p. 2313–2315, 1993.

International Association for the Study of Pain (IASP). Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/>>. Acesso em: 31 jan. 2019.

ISAWI, H.; DHALIWAL, D. K. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v. 33, n. 9, p. 1644–1646, set. 2007.

ISHIBASHI, T.; YOKOI, N.; KINOSHITA, S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. **Journal of glaucoma**, v. 12, n. 6, p. 486–490, 2003.

ISHIDA, R. et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. **American Journal of Ophthalmology**, v. 139, n. 2, p. 253–258, fev. 2005.

ITOH, S.; ITOH, K.; SHINOHARA, H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. **Current eye research**, v. 39, n. 2, p. 133–141, 2014.

JACKSON, W. B. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. **Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien D'ophtalmologie**, v. 44, n. 4, p. 385–394, ago. 2009.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, fev. 1996.

JAENEN, N. et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. **European Journal of Ophthalmology**, v. 17, n. 3, p. 341–349, jun. 2007.

JEE, D. et al. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 8, p. 5081–5089, 3 jul. 2014.

JEE, D. et al. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v. 41, n. 4, p. 756–763, abr. 2015.

JESTER, J. V. et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 22, n. 5, p. 660–667, 1982.

Jl, Y. W. et al. Neutralization of ocular surface TNF- α reduces ocular surface and lacrimal gland inflammation induced by in vivo dry eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 12, p. 7557–7566, 15 nov. 2013.

Jl, Y. W. et al. Dry eye-induced CCR7+CD11b+ cell lymph node homing is induced by COX-2 activities. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 10, p. 6829–6838, 25 set. 2014.

JIE, Y. et al. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. **Eye**, v. 23, n. 3, p. 688–693, mar. 2009.

JOHNSON, M. E.; MURPHY, P. J. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 48, n. 10, p. 4451–4458, 2007.

JOHNSON, M. E.; MURPHY, P. J.; BOULTON, M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. **Optometry and Vision Science**, v. 85, n. 8, p. 750–757, 2008.

JONES, L. et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens materials, design, and care subcommittee. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 11, p. TFOS37-70, 18 out. 2013.

JONES, L. et al. TFOS DEWS II management and therapy report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 575–628, 2017.

JONES, M. B. et al. Elastohydrodynamics of the eyelid wiper. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 70, n. 2, p. 323–343, 2008.

KAERCHER, T.; HÖNIG, D.; BARTH, W. How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer. **Orbit**, v. 18, n. 2, p. 89–97, 1999.

KAHOOK, M. Y.; NOECKER, R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. **Advances in therapy**, v. 25, n. 8, p. 743, 2008.

KAIDO, M. et al. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. **Cornea**, v. 31, n. 9, p. 1009–1013, 2012.

KALLINGS, L. O.; RINGERTZ, O.; SILVERSTOLPE, L. Microbiological contamination of medical preparations. **Acta Pharmaceutica Suecica**, v. 3, n. 3, p. 219–228, jun. 1966.

KAMEL, S. et al. Pharmaceutical significance of cellulose: a review. **Express Polym Lett**, v. 2, n. 11, p. 758–778, 2008.

- KAMOUN, B. et al. Blépharite à Démodex: mythe ou réalité. **J Fr Ophtalmol**, v. 22, n. 5, p. 525–7, 1999.
- KARSON, C. N. et al. Blink rates and disorders of movement. **Neurology**, v. 34, n. 5, p. 677–677, 1984.
- KASAEI, A. et al. Evaluation of efficacy and safety of botulinum toxin type A injection in patients requiring temporary tarsorrhaphy to improve corneal epithelial defects. **International Journal of Ophthalmology**, v. 3, n. 3, p. 237–240, 18 set. 2010.
- KATZ, J.; KAUFMAN, H. E. Corneal exposure during sleep (nocturnal lagophthalmos). **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 95, n. 3, p. 449–453, mar. 1977.
- KATZER, T. et al. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. **Pharmaceutical development and technology**, v. 19, n. 2, p. 232–237, 2014.
- KAUFMAN, H. E. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. **Cornea**, v. 32, n. 2, p. 211–216, 2013.
- KAWASHIMA, M. et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. **PloS One**, v. 7, n. 3, p. e33148, 2012.
- KAWASHIMA, M. et al. The Association between Dry Eye Disease and Physical Activity as well as Sedentary Behavior: Results from the Osaka Study. **Journal of Ophthalmology**, v. 2014, p. 943786, 2014.
- KAWASHIMA, M. et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. **PloS One**, v. 10, n. 4, p. e0123299, 2015.
- KAWASHIMA, M.; TSUBOTA, K. Effect of calorie restriction on change in lacrimal gland with age. **Cornea**, v. 30 Suppl 1, p. S29-33, out. 2011.
- KEECH, A.; SENCHYNA, M.; JONES, L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. **Current eye research**, v. 38, n. 4, p. 428–436, 2013.
- KERKSICK, C.; WILLOUGHBY, D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. **Journal of the international society of sports nutrition**, v. 2, n. 2, p. 38, 2005.
- KESSING, S. V. Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. **Acta ophthalmologica**, p. Suppl 95: 1+-1+, 1968.
- KHANAL, A. et al. Cationic liposome colloidal stability in the presence of guar derivatives suggests depletion interactions may be operative in artificial tears. **Biomacromolecules**, v. 11, n. 9, p. 2460–2464, 2010.
- KHANDELWAL, P.; LIU, S.; SULLIVAN, D. A. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. **Molecular vision**, v. 18, p. 1055, 2012.
- KHAN-LIM, D.; BERRY, M. Still confused about rose bengal? **Current eye research**, v. 29, n. 4–5, p. 311–317, 2004.
- KHEIRKHAH, A. et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. **American Journal of Ophthalmology**, v. 143, n. 5, p. 743–749, maio 2007.

KIM, B. Y. et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. **Ophthalmology**, v. 121, n. 10, p. 2053–2058, 2014.

KIM, E. C.; CHOI, J.-S.; JOO, C.-K. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. **American journal of ophthalmology**, v. 147, n. 2, p. 206- 213. e3, 2009.

KIM, J. H. et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. **Ophthalmology**, v. 119, n. 5, p. 965–971, 2012.

KIM, J. R.; OH, T. H.; KIM, H. S. Effects of benzalkonium chloride on the ocular surface of the rabbit. **Japanese Journal of Ophthalmology**, v. 55, n. 3, p. 283–293, maio 2011.

KIM, Y. J. et al. Comparison of Topical Application of TSG-6, Cyclosporine, and Prednisolone for Treating Dry Eye. **Cornea**, v. 35, n. 4, p. 536–542, abr. 2016.

KINNUNEN, K. et al. Cationorm shows good tolerability on human HCE-2 corneal epithelial cell cultures. **Experimental eye research**, v. 120, p. 82–89, 2014.

KINOSHITA, S. et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. **Ophthalmology**, v. 120, n. 6, p. 1158–1165, 2013.

KINOSHITA, S. et al. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. **American journal of ophthalmology**, v. 157, n. 3, p. 576- 583. e1, 2014.

KLEIN, B. E. et al. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. **Jama**, v. 308, n. 23, p. 2469–2478, 2012.

KNOP, E. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1938–1978, 2011a.

KNOP, E. et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. **Journal of anatomy**, v. 218, n. 4, p. 449–461, 2011b.

KNOP, N.; KNOP, E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands. **Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft**, v. 106, n. 10, p. 872–883, 2009.

KOH, S. et al. Development of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis in a dry eye patient with a therapeutic contact lens. **Eye & Contact Lens**, v. 38, n. 3, p. 200–202, maio 2012.

KOJIMA, T. et al. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. **Molecular vision**, v. 16, p. 2457, 2010.

KOPF, M. et al. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic videokeratometry. **Journal of Optometry**, v. 1, n. 1, p. 14–21, 2008.

KORB, D. R. et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. **Optometry and vision science**, v. 82, n. 7, p. 594–601, 2005.

KORB, D. R. et al. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. **Eye & contact lens**, v. 34, n. 1, p. 61–64, 2008.

KORB, D. R.; BLACKIE, C. A. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. **Eye & contact lens**, v. 37, n. 5, p. 298–301, 2011.

KORB, D. R.; GREINER, J. V. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. In: **Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes**. [s.l.] Springer, 1994. p. 293–298.

KORB, D. R.; GREINER, J. V.; GLONEK, T. The effects of anionic and zwitterionic phospholipids on the tear film lipid layer. In: **Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3**. [s.l.] Springer, 2002. p. 495–499.

KORB, D. R.; HENRIQUEZ, A. S. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. **Journal of the American Optometric Association**, v. 51, n. 3, p. 243–251, 1980.

KOSSLER, A. L. et al. Neurostimulation of the lacrimal nerve for enhanced tear production. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 31, n. 2, p. 145–151, abr. 2015.

KUBICKA-TRZASKA, A.; ROMANOWSKA-DIXON, B. Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis--epidemics of XXI century--diagnostic problems and management. **Przegląd lekarski**, v. 66, n. 11, p. 967–971, 2009.

KUNERT, K. S. et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. **Archives of ophthalmology**, v. 118, n. 11, p. 1489–1496, 2000.

KUNERT, K. S.; TISDALE, A. S.; GIPSON, I. K. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 120, n. 3, p. 330–337, mar. 2002.

LABBÉ, A. et al. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. **Cornea**, v. 31, n. 9, p. 994–999, 2012.

LALLEMAND, F. et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. **Journal of drug delivery**, v. 2012, 2012.

LAMBIASE, A. et al. In vitro evidence of nerve growth factor effects on human conjunctival epithelial cell differentiation and mucin gene expression. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 50, n. 10, p. 4622–4630, 2009.

LAMBIASE, A. et al. A Two-Week, Randomized, Double-masked Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lubricin (150 µg/mL) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops (Vismed®) in Patients with Moderate Dry Eye Disease. **The Ocular Surface**, v. 15, n. 1, p. 77–87, 2017.

LAMBIASE, A.; SACCHETTI, M.; BONINI, S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 23, n. 4, p. 296–302, jul. 2012.

LAU, O. C.; SAMARAWICKRAMA, C.; SKALICKY, S. E. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 8, p. 327, 2014.

- LEE, H. J. et al. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F₂ α analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. **Cutaneous and ocular toxicology**, v. 34, n. 3, p. 195–202, 2015.
- LEE, H. K. et al. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 139, n. 6, p. 965–971, jun. 2005.
- LEE, J. H.; AHN, H. S.; KIM, E. K. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. **Cornea**, v. 30, n. 2, p. 175–179, 2011.
- LEE, S.-W.; LEE, S.-C.; JIN, K.-H. Conjunctival inclusion cysts in long-standing chronic vernal keratoconjunctivitis. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 21, n. 4, p. 251–254, 2007.
- LEHMANN, D. M.; CAVET, M. E.; RICHARDSON, M. E. Nonclinical safety evaluation of boric acid and a novel borate-buffered contact lens multi-purpose solution, Biotrue™ multi-purpose solution. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 33, p. S24–S32, 2010.
- LEHOANG, P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. In: **New Treatments in Noninfectious Uveitis**. [s.l.] Karger Publishers, 2012. v. 51p. 7–28.
- LEITE, S. C. et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, n. 3, p. 223–227, ago. 2006.
- LEKHANONT, K. et al. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. **Cornea**, v. 26, n. 1, p. 84–89, jan. 2007.
- LEKHANONT, K. et al. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. **Optometry and Vision Science**, v. 91, n. 1, p. 39–46, 2014.
- LEMP, M. A. et al. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 83, n. 1, p. 89–94, jan. 1970.
- LEMP, M. A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. **The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc**, v. 21, n. 4, p. 221–232, out. 1995.
- LEMP, M. A. Advances in understanding and managing dry eye disease. **American Journal of Ophthalmology**, v. 146, n. 3, p. 350–356, set. 2008.
- LEMP, M. A. et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. **American journal of ophthalmology**, v. 151, n. 5, p. 792- 798. e1, 2011.
- LEMP, M. A.; HAMILL, J. R. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 89, n. 2, p. 103–105, fev. 1973.
- LEMP, M. A.; NICHOLS, K. K. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. **The ocular surface**, v. 7, n. 2, p. S1–S14, 2009.

- LEONARDI, A. et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, n. 6, p. 1118–1125, 2015.
- LI, D. Q. et al. Hyperosmolarity Stimulates Production of MMP-9, IL-1 β and TNF-by Human Corneal Epithelial Cells Via a c-Jun NH2-terminal Kinase Pathway. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 43, n. 13, p. 1981–1981, 2002.
- LI, L. et al. Effects of androgen on ultrastructure of corneal epithelium and function of the tear film in BALB/c mice. **Cornea**, v. 34, n. 3, p. 334–341, 2015a.
- LI, M. et al. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 9, p. 5722–5727, 17 ago. 2012a.
- LI, M. O. et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. **Annual Review of Immunology**, v. 24, p. 99–146, 2006.
- LI, W. et al. Ocular surface cooling corresponds to tear film thinning and breakup. **Optometry and Vision Science**, v. 92, n. 9, p. e248–e256, 2015b.
- LI, Z. et al. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. **Cornea**, v. 31 Suppl 1, p. S25-31, nov. 2012b.
- LIENERT, J. P. et al. Long-term natural history of dry eye disease from the patient's perspective. **Ophthalmology**, v. 123, n. 2, p. 425–433, 2016.
- LIN, Z. et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 9, p. 6314–6325, 2013.
- LINTON, R. G.; CURNOW, D. H.; RILEY, W. J. The meibomian glands: an investigation into the secretion and some aspects of the physiology. **The British journal of ophthalmology**, v. 45, n. 11, p. 718, 1961.
- LIU, H. et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 50, n. 8, p. 3671–3679, 2009.
- LIU, J.; SHEHA, H.; TSENG, S. C. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 10, n. 5, p. 505, 2010.
- LIU, X. et al. The effect of topical pranopfen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. **Cornea**, v. 31, n. 11, p. 1235–1239, 2012.
- LIU, Y. et al. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? **Cornea**, v. 34, n. 3, p. 342–346, mar. 2015.
- LIU, Z.; PFLUGFELDER, S. C. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. **Ophthalmology**, v. 106, n. 5, p. 939–943, 1999.
- LÓPEZ-GARCÍA, J. S. et al. Use of autologous serum in ophthalmic practice. **Archivos De La Sociedad Española De Oftalmología**, v. 82, n. 1, p. 9–20, jan. 2007.
- LÓPEZ-PLANDOLIT, S. et al. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. **Cornea**, p. 1312–7, 2011.

LU, P. et al. Dry Eye Syndrome in Elderly Tibetans at High Altitude: A Population-based Study in China. **Cornea**, v. 27, n. 5, p. 545–551, jun. 2008.

LUCENA, A. et al. Upper eyelid entropion and dry eye in cicatricial trachoma without trichiasis. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, v. 75, n. 6, p. 420–422, dez. 2012.

LV, S. et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 104, n. 1, p. 143–154, 2014.

MACIEL, G. et al. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjögren Syndrome: Time Trends Over a 40-Year Period in a Population-Based US Cohort. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 5, p. 734–743, 2017.

MACRI, A. et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 eye drops. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie**, v. 253, n. 3, p. 425–430, mar. 2015.

MACSAI, M. S. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 106, p. 336–356, 2008.

MAINO, D. M.; TRAN, S.; MEHTA, F. Side effects of chemotherapeutic oculo-toxic agents: a review. **Clinical eye and vision care**, v. 12, n. 3–4, p. 113–117, 2000.

MAINSTONE, J. C.; BRUCE, A. S.; GOLDING, T. R. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. **Current eye research**, v. 15, n. 6, p. 653–661, 1996.

MAÏSSA, C. et al. Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 33, n. 2, p. 76–82, 2010.

MAKARENKOVA, H. P. et al. FGF10 is an inducer and Pax6 a competence factor for lacrimal gland development. **Development**, v. 127, n. 12, p. 2563–2572, 2000.

MALESIŃSKI, R.; BAKUNOWICZ-ŁAZARCZYK, A.; WYSOCKA, J. The role of chemokines CCL3/MIP-1 alfa and CCL4/MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome. **Klinika oczna**, v. 110, n. 7–9, p. 277–279, 2008.

MANNING, F. J.; WEHRLY, S. R.; FOULKS, G. N. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. **Ophthalmology**, v. 102, n. 12, p. 1953–1957, 1995.

MANTELLI, F. et al. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 11, n. 5, p. 464–470, 2011.

MANTELLI, F.; ARGÜESO, P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 8, n. 5, p. 477, 2008.

MARANHÃO, A. G. et al. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 51, n. 4, p. 227–229, 2009.

MARLIN, S. D.; SPRINGER, T. A. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). **Cell**, v. 51, n. 5, p. 813–819, 4 dez. 1987.

MARSH, P.; PFLUGFELDER, S. C. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. **Ophthalmology**, v. 106, n. 4, p. 811–816, abr. 1999.

MASMALI, A. M. et al. Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 38, n. 1, p. 39–43, 2015.

MASMALI, A. M.; PURSLOW, C.; MURPHY, P. J. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 97, n. 5, p. 399–406, 2014.

MASON, T. G. et al. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. **Journal of Physics: condensed matter**, v. 18, n. 41, p. R635, 2006.

MATHERS, W. D. et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. **Cornea**, v. 10, n. 4, p. 286–290, 1991a.

MATHERS, W. D. et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. **Cornea**, v. 10, n. 4, p. 277–285, 1991b.

MATSUMOTO, Y. et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 247, n. 6, p. 821–829, 2009.

MCCULLEY, J. P. et al. Impact of evaporation on aqueous tear loss. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 104, p. 121–128, 2006.

MCCULLEY, J. P.; DOUGHERTY, J. M. Bacterial aspects of chronic blepharitis. **Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom**, v. 105, p. 314–318, 1986.

MCCULLEY, J. P.; DOUGHERTY, J. M.; DENEAU, D. G. Classification of chronic blepharitis. **Ophthalmology**, v. 89, n. 10, p. 1173–1180, 1982.

MCCULLEY, J. P.; SCIALIS, G. F. Meibomian keratoconjunctivitis. **American journal of ophthalmology**, v. 84, n. 6, p. 788–793, 1977.

MCCULLEY, J. P.; SHINE, W. A compositional based model for the tear film lipid layer. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 95, p. 79, 1997.

MCDONALD, M. et al. Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome and improve patient quality of life. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 107, p. 214, 2009.

MCGHEE, C. N.; DEAN, S.; DANESH-MEYER, H. Locally administered ocular corticosteroids. **Drug Safety**, v. 25, n. 1, p. 33–55, 2002.

MCGOWAN, D. P.; LAWRENSEN, J. G.; RUSKELL, G. L. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. **Acta ophthalmologica**, v. 72, n. 1, p. 57–60, 1994.

MCMONNIES, C. W.; HO, A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. **Journal of the American Optometric Association**, v. 58, n. 7, p. 588–591, jul. 1987.

- MEADOWS, J. F.; DIONNE, K.; NICHOLS, K. K. Differential profiling of T-cell cytokines as measured by protein microarray across dry eye subgroups. **Cornea**, v. 35, n. 3, p. 329–335, 2016.
- MEEROVITCH, K. et al. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with dry eye. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 7, p. 1275–1285, 2013.
- MELLER, D.; TSENG, S. C. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. **Survey of ophthalmology**, v. 43, n. 3, p. 225–232, 1998.
- MENGHER, L. S. et al. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. **Current eye research**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 1985a.
- MENGHER, L. S. et al. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. **Current Eye Research**, v. 4, n. 1, p. 9–12, jan. 1985b.
- MERGLER, S. et al. Calcium regulation by thermo-and osmosensing transient receptor potential vanilloid channels (TRPVs) in human conjunctival epithelial cells. **Histochemistry and cell biology**, v. 137, n. 6, p. 743–761, 2012.
- MESSMER, E. M. et al. Konfokale In-vivo-Mikroskopie bei Blepharitis. **Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**, v. 222, n. 11, p. 894–900, 2005.
- MILJANOVIĆ, B. et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 4, p. 887–893, out. 2005.
- MILLER, W. L. et al. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. **Eye & contact lens**, v. 30, n. 3, p. 132–137, 2004.
- MIURA, D. L. et al. Effect of a light-emitting timer device on the blink rate of non-dry eye individuals and dry eye patients. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 97, n. 8, p. 965–967, ago. 2013.
- MIYATA, K. et al. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. **Archives of Ophthalmology**, v. 121, n. 11, p. 1537–1539, 2003.
- MOESEN, I. et al. Is dry eye associated with acquired aponeurogenic blepharoptosis? **Orbit (Amsterdam, Netherlands)**, v. 33, n. 3, p. 173–177, jun. 2014.
- MONTÉS-MICÓ, R.; CÁLIZ, A.; ALIÓ, J. L. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. **Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J.: 1995)**, v. 20, n. 3, p. 243–247, jun. 2004.
- MOORE, J. E. et al. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell function in the human ocular surface. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 9, p. 6174–6180, 2011.
- MOORE, Q. L.; DE PAIVA, C. S.; PFLUGFELDER, S. C. Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease. **American Journal of Ophthalmology**, v. 160, n. 1, p. 135- 142.e1, jul. 2015.

- MOSHIRFAR, M. et al. Artificial tears potpourri: a literature review. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 8, p. 1419–1433, 2014.
- MOSS, S. E.; KLEIN, R.; KLEIN, B. E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v. 118, n. 9, p. 1264–1268, set. 2000.
- MOSS, S. E.; KLEIN, R.; KLEIN, B. E. K. Long-term incidence of dry eye in an older population. **Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry**, v. 85, n. 8, p. 668–674, ago. 2008.
- MOSTERT, V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 376, n. 2, p. 433–438, 2000.
- MOUTSOPOULOS, H. M. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. **Journal of Autoimmunity**, v. 51, p. 1–9, jun. 2014.
- MRUGACZ, M. et al. Impression cytology of the conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis. **Eye**, v. 22, n. 9, p. 1137, 2008.
- MULLNER, R. M. **Encyclopedia of health services research**. [s.l.] Sage, 2009. v. 1
- MURAKAMI, D. K.; BLACKIE, C. A.; KORB, D. R. All warm compresses are not equally efficacious. **Optometry and Vision Science**, v. 92, n. 9, p. e327–e333, 2015.
- MURUBE, J. **Classificação do Olho Seco**. . In: SIMPÓSIO OLHO SECO. São Paulo: Medicopea, 2000
- MURUBE, J.; MURUBE, A.; ZHUO, C. Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 438, p. 705, 1998.
- MURUBE, J.; PATERSON, A.; MURUBE, E. Classification of artificial tears. In: **Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 2**. [s.l.] Springer, 1998. p. 693–704.
- NA, K.-S. et al. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. **Cornea**, v. 34, n. 7, p. 733–738, jul. 2015.
- NAKAMURA, T. et al. JBP485 promotes tear and mucin secretion in ocular surface epithelia. **Scientific reports**, v. 5, p. 10248, 2015.
- NELSON, J. D. Impression cytology. **Cornea**, v. 7, n. 1, p. 71–81, 1988.
- NELSON, J. D. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1930–1937, 2011.
- NELSON, J. D.; FARRIS, R. L. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 106, n. 4, p. 484–487, abr. 1988.
- NELSON, J. D.; HAVENER, V. R.; CAMERON, J. D. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: dry eye states. **Archives of Ophthalmology**, v. 101, n. 12, p. 1869–1872, 1983.
- NETTUNE, G. R.; PFLUGFELDER, S. C. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. **The ocular surface**, v. 8, n. 3, p. 135, 2010.

- NG, A.; BITTON, E. Demodex infestation of the eyelash. **Contact Lens Spectr**, v. 29, p. 36–41, 2014.
- NGO, W. et al. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. **Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry**, v. 92, n. 9, p. e316-320, set. 2015.
- NICHOLS, K. K. et al. Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 48, n. 1, p. 34–39, 2007.
- NICHOLS, K. K.; MITCHELL, G. L.; ZADNIK, K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. **Cornea**, v. 23, n. 3, p. 272–285, 2004.
- NILFOROUSHAN, M.-R.; LATKANY, R. A.; SPEAKER, M. G. Effect of artificial tears on visual acuity. **American Journal of Ophthalmology**, v. 140, n. 5, p. 830–835, nov. 2005.
- NISHIDA, T. Neurotrophic mediators and corneal wound healing. **The ocular surface**, v. 3, n. 4, p. 194–202, 2005.
- NOAISEH, G.; BAKER, J. F.; VIVINO, F. B. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 32, n. 4, p. 575–577, 2014.
- NOECKER, R. J. Comparison of initial treatment response to two enhanced-viscosity artificial tears. **Eye & contact lens**, v. 32, n. 3, p. 148–152, 2006.
- NORN, M. S. Vital staining of the canaliculus lacrimalis and the palpebral border (Marx 'line). **Acta ophthalmologica**, v. 44, n. 6, p. 948–959, 1966.
- NORN, M. S. Conjunctival sensitivity in normal eyes. **Acta ophthalmologica**, v. 51, n. 1, p. 58–66, 1973.
- NORN, M. S. CONJUNCTIVAL SENSITIVITY IN PATHOLOGICAL CASES: With Simultaneous Measurement of Corneal and Lid Margin Sensitivity. **Acta ophthalmologica**, v. 53, n. 3, p. 450–457, 1975.
- OH, H. J. et al. Effect of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 7, p. 533–542, set. 2014.
- OKANOBO, A. et al. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. **American Journal of Ophthalmology**, v. 154, n. 1, p. 63–71, jul. 2012.
- ORDEN, B. M.; MARTÍNEZ, R. R.; MILLÁN, R. P. **Bacterial conjunctivitis: most prevalent pathogens and their antibiotic sensitivity**. Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003). **Anais...2004**
- PAN, Z. et al. TRPV1 activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 1, p. 485–493, 2011.
- PAPAS, E. B. Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 41, n. 3, p. 687–691, 2000.

PAPAS, E. B. et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 11, p. TFOS183-203, 18 out. 2013.

PARRILHA, L. R. et al. Comparison of 1% cyclosporine eye drops in olive oil and in linseed oil to treat experimentally-induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 78, n. 5, p. 295–299, 2015.

PASADHIKA, S.; ROSENBAUM, J. T. Ocular Sarcoidosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 4, p. 669–683, dez. 2015.

PATEL, M.; FRAUNFELDER, F. W. Toxicity of topical ophthalmic anesthetics. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 9, n. 8, p. 983–988, 2013.

PAULY, A. et al. In vivo confocal microscopic grading system for standardized corneal evaluation: application to toxic-induced damage in rat. **Current Eye Research**, v. 33, n. 10, p. 826–838, out. 2008.

PELTON, R. et al. Reversible Flocculation with Hydroxypropyl Guar– Borate, A Labile Anionic Polyelectrolyte. **Langmuir**, v. 25, n. 1, p. 192–195, 2008.

PERÉNYI, K. et al. The Effect of Tear Supplementation with 0.15% Preservative-Free Zinc-Hyaluronate on Ocular Surface Sensations in Patients with Dry Eye. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 6, p. 487–492, ago. 2017.

PÉREZ-BALBUENA, A. L. et al. Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol in subjects with dry eye disease: a multicenter randomized controlled trial. **BMC ophthalmology**, v. 16, n. 1, p. 164, 20 set. 2016.

PFLUGFELDER, S. C. et al. Conjunctival Cytologic Features of Primary Sjögren's Syndrome. **Ophthalmology**, v. 97, n. 8, p. 985–991, 1990.

PFLUGFELDER, S. C. et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. **Ophthalmology**, v. 104, n. 2, p. 223–235, 1997.

PFLUGFELDER, S. C. et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. **Current Eye Research**, v. 19, n. 3, p. 201–211, set. 1999.

PFLUGFELDER, S. C. et al. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). **Ocular Surface**, v. 5, n. 2, p. 163–178, 2007.

PFLUGFELDER, S. C. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson memorial lecture. **American journal of ophthalmology**, v. 152, n. 6, p. 900- 909. e1, 2011.

PINHEIRO, R. et al. Comparison of the lubricant eyedrops Optive®, Vismed Multi®, and Cationorm® on the corneal healing process in an ex vivo model. **European journal of ophthalmology**, v. 25, n. 5, p. 379–384, 2015.

PINHEIRO, R. et al. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. **Journal of glaucoma**, v. 25, n. 1, p. 122–127, 2016.

PISELLA, P. J.; POULIQUEN, P.; BAUDOUIN, C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 4, p. 418–423, abr. 2002.

POKUPEC, R. et al. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. **Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti**, v. 59, n. 4, p. 337–340, 2005.

POON, A. C. et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 85, n. 10, p. 1188–1197, out. 2001.

POST, C. F.; JUHLIN, E. Demodex folliculorum and blepharitis. **Archives of dermatology**, v. 88, n. 3, p. 298–302, 1963.

POWER, W. J.; TUGAL-TUTKUN, I.; FOSTER, C. S. Long-term follow-up of patients with atopic keratoconjunctivitis. **Ophthalmology**, v. 105, n. 4, p. 637–642, 1998.

PRATT, W. B. et al. Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. **Cellular signalling**, v. 16, n. 8, p. 857–872, 2004.

PRISCHMANN, J. et al. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. **JAMA facial plastic surgery**, v. 15, n. 1, p. 39–46, jan. 2013.

PUCKER, A. D.; HAWORTH, K. M. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. **The ocular surface**, v. 13, n. 1, p. 26–42, 2015.

PUCKER, A. D.; NG, S. M.; NICHOLS, J. J. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016.

PULT, H. et al. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. **Optometry and Vision Science**, v. 85, n. 10, p. E924–E929, 2008.

PULT, H. et al. A new model of central lid margin apposition and tear film mixing in spontaneous blinking. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 38, n. 3, p. 173–180, 2015a.

PULT, H. et al. Spontaneous blinking from a tribological viewpoint. **The ocular surface**, v. 13, n. 3, p. 236–249, 2015b.

PULT, H.; PURSLOW, C.; MURPHY, P. J. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. **Eye**, v. 25, n. 4, p. 502, 2011.

PULT, H.; RIEDE-PULT, B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 36, n. 1, p. 22–27, 2013.

PULT, H.; RIEDE-PULT, B. H. Non-contact meibography: keep it simple but effective. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 35, n. 2, p. 77–80, 2012.

PULT, H.; RIEDE-PULT, B. H.; MURPHY, P. J. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eye symptoms. **Optometry and Vision Science**, v. 90, n. 10, p. 1034–1039, 2013.

PURSLOW, C.; WOLFFSOHN, J. S.; SANTODOMINGO-RUBIDO, J. The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. **Contact lens and anterior eye**, v. 28, n. 1, p. 29–36, 2005.

RAH, M. J. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. **Optometry-Journal of the American Optometric Association**, v. 82, n. 1, p. 38–43, 2011.

RAHMAN, M. Q. et al. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 90, n. 2, p. 139–141, fev. 2006.

RAMOS-CASALS, M. et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. **JAMA**, v. 304, n. 4, p. 452–460, 28 jul. 2010.

RANGARAJAN, R. et al. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 8, p. 491–497, out. 2015.

RANTAMÄKI, A. H. et al. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 53, n. 10, p. 6442–6447, 2012.

RAUZ, S. et al. Expression and distribution of the serum and glucocorticoid regulated kinase and the epithelial sodium channel subunits in the human cornea. **Experimental eye research**, v. 77, n. 1, p. 101–108, 2003.

RAVAZZONI, L. et al. Forecasting of hydrophilic contact lens tolerance by means of tear ferning test. **Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology**, v. 236, n. 5, p. 354–358, 1998.

REDDY, V. C. et al. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. **Cornea**, v. 32, n. 5, p. 631–635, 2013.

REES, T. D.; JELKS, G. W. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? **Plastic and reconstructive surgery**, v. 68, n. 2, p. 249–252, 1981.

RENIERI, G. et al. Efficacy and tolerability of preservative-free eye drops containing a fixed combination of dorzolamide and timolol in glaucoma patients. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 597–603, dez. 2010.

RevMan 5. Disponível em: </help/tools-and-software/revman-5>. Acesso em: 27 mar. 2019.

REZENDE, M. S. V. M. et al. Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, p. 257–261, 2007.

RIBEIRO, M. V. M. R. et al. Platelet-rich plasma in diabetic dry eye disease. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, 2016.

RIEGER, G. Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. **Ophthalmologica**, v. 201, n. 4, p. 206–212, 1990.

RIEGER, G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. **British journal of ophthalmology**, v. 76, n. 3, p. 157–158, 1992.

- ROBERTS, D. K. Keratoconjunctivitis sicca. **Journal of the American Optometric Association**, v. 62, n. 3, p. 187–199, mar. 1991.
- ROCHA, E. M. et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-I receptor on the human ocular surface. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 43, n. 4, p. 963–967, 2002.
- ROLANDO, M. et al. Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. In: **Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3**. [s.l.] Springer, 2002. p. 1237–1240.
- ROLANDO, M.; REFOJO, M. F. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. **Experimental eye research**, v. 36, n. 1, p. 25–33, 1983.
- ROLANDO, M.; REFOJO, M. F.; KENYON, K. R. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. **Archives of Ophthalmology**, v. 101, n. 4, p. 557–558, 1983.
- ROLLE, U.; CHERTIN, B.; PURI, P. Effects of benzalkonium chloride treatment on the intramural innervation of the upper urinary tract. **BJU international**, v. 91, n. 7, p. 683–686, maio 2003.
- ROSSI, G. C. M. et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. **European journal of ophthalmology**, v. 19, n. 4, p. 572–579, 2009.
- ROYLE, L. et al. Glycan structures of ocular surface mucins in man, rabbit and dog display species differences. **Glycoconjugate journal**, v. 25, n. 8, p. 763, 2008.
- RUSKELL, G. L. Distribution of pterygopalatine ganglion efferents to the lacrimal gland in man. **Experimental eye research**, v. 78, n. 3, p. 329–335, 2004.
- SAARINEN-SAVOLAINEN, P. et al. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eye drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 8, p. 1275–1280, 1998.
- SABTI, S. et al. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. **Bone marrow transplantation**, v. 47, n. 7, p. 981, 2012.
- SACK, R. A. et al. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 19, n. 6, p. 649–668, 2000.
- SAFARZADEH, M.; AZIZZADEH, P.; AKBARSHAH, P. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops. **Journal of Optometry**, v. 10, n. 4, p. 258–264, dez. 2017.
- SÁNCHEZ, M. A. et al. The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study. **Eye (London, England)**, v. 24, n. 8, p. 1331–1337, ago. 2010.
- SANO, K. et al. Aerobic exercise increases tear secretion in type 2 diabetic mice. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 7, p. 4287–4294, 29 maio 2014.
- SANZ-MARCO, E. et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**, v. 29, n. 8, p. 776–783, 2013.

- SARKAR, J. et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 53, n. 4, p. 1792–1802, 2012.
- SATICI, A. et al. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 81, n. 6, p. 583–587, dez. 2003.
- SCAFFIDI, R. C.; KORB, D. R. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. **Eye & contact lens**, v. 33, n. 1, p. 38–44, 2007.
- SCHAUMBERG, D. A. et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. **The Ocular Surface**, v. 5, n. 1, p. 50–57, jan. 2007.
- SCHAUMBERG, D. A. et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. **Archives of Ophthalmology**, v. 127, n. 6, p. 763–768, jun. 2009.
- SCHAUMBERG, D. A. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1994–2005, 2011.
- SCHECHTER, B. A. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 22, n. 2, p. 150–154, abr. 2006.
- SCHEIN, O. D. et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 12, p. 1359–1363, 28 jun. 1999.
- SCHERZ, W.; DOHLMAN, C. H. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 93, n. 4, p. 281–283, abr. 1975.
- SCHIFFMAN, R. M. et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 118, n. 5, p. 615–621, maio 2000.
- SCHIFFMAN, R. M. et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 13, p. 5608–5608, 2006.
- SCHMIDT, T. A. et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. **JAMA ophthalmology**, v. 131, n. 6, p. 766–776, jun. 2013.
- SCHOTANUS, M. P. et al. Stratified corneal limbal epithelial cells are protected from UVB-induced apoptosis by elevated extracellular K⁺. **Experimental eye research**, v. 93, n. 5, p. 735–740, 2011.
- SCHRAGE, N.; FRENTZ, M.; SPOELER, F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite®-preserved versus unpreserved eye drops. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 250, n. 9, p. 1333–1340, 2012.
- SCHULZE, U.; SEL, S.; PAULSEN, F. P. Trefoil factor family peptide 3 at the ocular surface. A promising therapeutic candidate for patients with dry eye syndrome? In: **Research Projects in Dry Eye Syndrome**. [s.l.] Karger Publishers, 2010. v. 45p. 1–11.

- SELIGMAN, M. E. P. et al. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. **The American Psychologist**, v. 60, n. 5, p. 410–421, ago. 2005.
- SEMERARO, F. et al. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.
- SERIN, D. et al. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? **Cornea**, v. 26, n. 8, p. 903–906, 2007.
- SHAFIEE, A. et al. In vivo ocular efficacy profile of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, in rabbit models of ocular disease. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 52, n. 3, p. 1422–1430, 14 mar. 2011.
- SHAHEEN, B. S.; BAKIR, M.; JAIN, S. Corneal nerves in health and disease. **Survey of ophthalmology**, v. 59, n. 3, p. 263–285, 2014.
- SHEN, G.; QI, Q.; MA, X. Effect of moisture chamber spectacles on tear functions in dry eye disease. **Optometry and Vision Science**, v. 93, n. 2, p. 158–164, 2016.
- SHIGEYASU, C. et al. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects. **Current eye research**, v. 40, n. 9, p. 878–883, 2015.
- SHIMAZAKI, J. et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome¹. **Ophthalmology**, v. 105, n. 8, p. 1485–1488, 1998.
- SHINE, W. E.; MCCULLEY, J. P. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. **Archives of ophthalmology**, v. 116, n. 7, p. 849–852, 1998.
- SHINE, W. E.; MCCULLEY, J. P.; PANDYA, A. G. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. **Experimental Eye Research**, v. 76, n. 4, p. 417–420, abr. 2003.
- SIM, H. S. et al. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. **Ophthalmology and therapy**, v. 3, n. 1–2, p. 37–48, 2014.
- SIMMONS, P. A. et al. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 9, p. 665, 2015.
- ŞİMŞEK, C. et al. Current Management and Treatment of Dry Eye Disease. **Turkish Journal of Ophthalmology**, v. 48, n. 6, p. 309–313, 27 dez. 2018.
- SMEDOWSKI, A. et al. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. **Journal of biochemical and pharmacological research**, v. 2, n. 4, p. 175, 2014.
- SOMMER, A. Xerophthalmia and vitamin A status. **Progress in retinal and eye research**, v. 17, n. 1, p. 9–31, 1998.
- SOMMER, A.; EMRAN, N. Tear production in vitamin A-responsive xerophthalmia. **American journal of ophthalmology**, v. 93, n. 1, p. 84–87, 1982.
- SPRINGS, C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. In: **Research projects in dry eye syndrome**. [s.l.] Karger Publishers, 2010. v. 45p. 139–147.

- STALMANS, I. et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why? **European journal of ophthalmology**, v. 23, n. 4, p. 518–525, 2013.
- STAPLETON, F. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 334–365, 2017.
- STEEL, H. C. et al. Pathogen- and Host-Directed Anti-Inflammatory Activities of Macrolide Antibiotics. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, 2012.
- STEPHENS, D. N.; MCNAMARA, N. A. Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease. **Optometry and Vision Science**, v. 92, n. 9, p. 931–938, 2015.
- STERN, M. E. et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 43, n. 8, p. 2609–2614, ago. 2002.
- STERN, M. E. et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. **Experimental eye research**, v. 78, n. 3, p. 409–416, 2004.
- STIEBEL-KALISH, H. et al. A comparison of the effect of hyaluronic acid versus gentamicin on corneal epithelial healing. **Eye**, v. 12, n. 5, p. 829, 1998.
- STITT, T. N. et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. **Molecular cell**, v. 14, n. 3, p. 395–403, 2004.
- STODDARD, A. R. et al. Bioavailability of antioxidants applied to stratified human corneal epithelial cells. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 7, p. 681–687, 2013.
- STRÖMBECK, B. et al. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 20–28, 2000.
- SU, T. Y. et al. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. **Journal of biomedical optics**, v. 16, n. 4, p. 046009, 2011.
- SUGITA, G. et al. Genetic characteristics of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 20, n. 8, p. 493–497, 2014.
- SULLIVAN, B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. **The ocular surface**, v. 12, n. 1, p. 2–9, 2014.
- SULLIVAN, B. D. et al. An objective approach to dry eye disease severity. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 12, p. 6125–6130, 2010.
- SULLIVAN, B. D. et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. **Cornea**, v. 31, n. 9, p. 1000–1008, 2012.
- SULLIVAN, B. D.; PEPOSE, J. S.; FOULKES, G. N. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. **JAMA ophthalmology**, v. 133, n. 12, p. 1481–1482, 2015.
- SULLIVAN, D. A. et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 284–333, 2017.

- SUN, Y. et al. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 4, p. 395–402, maio 2013.
- SWEENEY, D. F.; MILLAR, T. J.; RAJU, S. R. Tear film stability: a review. **Experimental Eye Research**, v. 117, p. 28–38, dez. 2013.
- TAKEUCHI, H. et al. **Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters**. Transplantation proceedings. **Anais...Elsevier**, 2005
- TAMURA, M. et al. Injury of the lacrimal component of the nervus intermedius function after radiosurgery versus microsurgery. **Neurochirurgie**, v. 50, n. pt 2, p. 338–344, 2004.
- TAN, J.-H. et al. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. **Infrared physics & technology**, v. 52, n. 4, p. 97–108, 2009.
- THOMPSON, N. et al. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 55, n. 9, p. 1548–1555, 2016.
- TITTLER, E. H. et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. **Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina**, v. 42, n. 5, p. 423–427, 2011.
- TOLE, D. M.; MCKELVIE, P. A.; DANIELL, M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane. **British Journal of ophthalmology**, v. 85, n. 2, p. 154–158, 2001.
- TOMLINS, P. et al. Assessment of the Eyeprim device for conjunctival impression for Flow Cytometry. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 15, p. 5430–5430, 2013.
- TOMLINSON, A. et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 10, p. 4309–4315, out. 2006.
- TOMLINSON, A.; BLADES, K. J.; PEARCE, E. I. What does the phenol red thread test actually measure? **Optometry and vision science**, v. 78, n. 3, p. 142–146, 2001.
- TONG, L. et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 16, n. 1, p. 31–37, fev. 2009.
- TONG, L. et al. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? **Cornea**, v. 31 Suppl 1, p. S32–36, nov. 2012.
- TONG, L. et al. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 9, p. 552, 2014.
- TROIANO, P.; MONACO, G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. **Cornea**, v. 27, n. 10, p. 1126–1130, 2008.
- TSENG, S. C. Concept and application of limbal stem cells. **Eye**, v. 3, n. 2, p. 141, 1989.

- TSIFETAKI, N. et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 62, n. 12, p. 1204–1207, 2003.
- TSUBOTA, K. Tear dynamics and dry eye. **Progress in retinal and eye research**, v. 17, n. 4, p. 565–596, 1998.
- TSUBOTA, K. et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 83, n. 4, p. 390–395, abr. 1999.
- TSUBOTA, K.; NAKAMORI, K. Dry eyes and video display terminals. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 8, p. 584–584, 1993.
- TSUBOTA, K.; NAKAMORI, K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. **Archives of Ophthalmology**, v. 113, n. 2, p. 155–158, 1995.
- UCHINO, M. et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. **Ophthalmology**, v. 118, n. 12, p. 2361–2367, 2011.
- UCHINO, M. et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. **American Journal of Ophthalmology**, v. 156, n. 4, p. 759–766, out. 2013.
- UCHINO, M. et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. **American Journal of Ophthalmology**, v. 157, n. 2, p. 294–300, fev. 2014.
- UCHINO, Y. et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. **American journal of ophthalmology**, v. 159, n. 6, p. 1027- 1035. e3, 2015.
- UND HOHENSTEIN-BLAUL, N. VON T.; FUNKE, S.; GRUS, F. H. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. **Experimental eye research**, v. 117, p. 126–137, 2013.
- UTINE, C. A.; STERN, M.; AKPEK, E. K. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. **Ocular immunology and inflammation**, v. 18, n. 5, p. 352–361, 2010.
- VAIKOUSSIS, E.; GEORGIU, P.; NOMICARIOS, D. Tear mucus ferning in patients with Sjögren's syndrome. **Documenta ophthalmologica**, v. 87, n. 2, p. 145–151, 1994.
- VAN BIJSTERVELD, O. P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v. 82, n. 1, p. 10–14, jul. 1969.
- VAN DER VAART, R. et al. The Association Between Dry Eye Disease and Depression and Anxiety in a Large Population-Based Study. **American journal of ophthalmology**, v. 159, n. 3, p. 470–474, mar. 2015.
- VAN HAERINGEN, N. J. Clinical biochemistry of tears. **Survey of ophthalmology**, v. 26, n. 2, p. 84–96, 1981.
- VARIKOOTY, J.; KEIR, N.; SIMPSON, T. Estimating tear film spread and stability through tear hydrodynamics. **Optometry and Vision Science**, v. 89, n. 8, p. E1119–E1124, 2012.
- VEHOF, J. et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. **British Journal of Ophthalmology**, v. 98, n. 12, p. 1712–1717, 2014a.

- VEHOF, J. et al. The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 11, p. 7278–7283, 23 set. 2014b.
- VENDRAMINI, A. C.; SOO, C.; SULLIVAN, D. A. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjögren's syndrome. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 32, n. 11, p. 3002–3006, 1991.
- VERSURA, P. et al. Eye discomfort and air pollution. **Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde**, v. 213, n. 2, p. 103–109, 1999.
- VERSURA, P.; PROFAZIO, V.; CAMPOS, E. C. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. **Current eye research**, v. 35, n. 7, p. 553–564, 2010.
- VIAUD-QUENTRIC, K. et al. Long-term tolerance of preservative-free eye drops containing macrogol hydroxystearate as an excipient. **Journal francais d'ophtalmologie**, v. 39, n. 2, p. 156–163, 2016.
- VICHYANOND, P. et al. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 4, p. 314–322, 2014.
- VIJMASI, T. et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 55, n. 8, p. 5401–5409, 2014.
- VILLANI, E. et al. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 48, n. 5, p. 2017–2022, 2007.
- VILLANI, E. et al. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjögren's syndrome. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 52, n. 2, p. 933–939, 16 fev. 2011.
- VILLANI, E. et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. **Optometry and Vision Science**, v. 90, n. 6, p. 576–586, 2013a.
- VILLANI, E. et al. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. **Innate immunity**, v. 19, n. 4, p. 420–427, 2013b.
- VILLANI, E. et al. Dry eye in vernal keratoconjunctivitis: a cross-sectional comparative study. **Medicine**, v. 94, n. 42, 2015.
- VILLAREAL, A. L.; FARLEY, W.; PFLUGFELDER, S. C. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. **Eye & contact lens**, v. 32, n. 6, p. 272–276, 2006.
- VISO, E.; RODRIGUEZ-ARES, M. T.; GUDE, F. Prevalence of and Associated Factors for Dry Eye in a Spanish Adult Population (The Salnes Eye Study). **Ophthalmic Epidemiology**, v. 16, n. 1, p. 15–21, 1 jan. 2009.
- VITALI, C. et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 61, n. 6, p. 554–558, 2002.
- VITALI, C.; MOUTSOPOULOS, H. M.; BOMBARDIERI, S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 53, n. 10, p. 637–647, out. 1994.

VON HEHN, C. A.; BARON, R.; WOOLF, C. J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. **Neuron**, v. 73, n. 4, p. 638–652, 23 fev. 2012.

VOULGARELIS, M.; SKOPOULI, F. N. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 32, n. 3, p. 265–274, 2007.

WAKAMATSU, T. H. et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjögren syndrome. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 1, p. 144–150, 2010.

WALSH, N. P. et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 10, p. 6622–6627, 25 set. 2012.

WALTER, S. D. et al. ω -3 Tear Film Lipids Correlate With Clinical Measures of Dry Eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 57, n. 6, p. 2472–2478, 01 2016.

WAN, K. H.; CHEN, L. J.; YOUNG, A. L. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. **The Ocular Surface**, v. 13, n. 3, p. 213–225, jul. 2015.

WANG, M. T. et al. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. **Clinical & Experimental Optometry**, v. 101, n. 1, p. 13–17, jan. 2018.

WANG, M. T.; GOKUL, A.; CRAIG, J. P. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 38, n. 6, p. 430–434, 2015.

WEGENER, A. R.; MEYER, L. M.; SCHÖNFELD, C.-L. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 8, p. 504–508, 2015.

WEI, Y. et al. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 13, p. 8327–8336, 2013.

WEI, Y.; ASBELL, P. A. The core mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation. **Eye & contact lens**, v. 40, n. 4, p. 248, 2014.

WERBLIN, T. P.; RHEINSTROM, S. D.; KAUFMAN, H. E. The use of slow-release artificial tears in the long-term management of keratitis sicca. **Ophthalmology**, v. 88, n. 1, p. 78–81, 1981.

WEYNS, M.; KOPPEN, C.; TASSIGNON, M.-J. Scleral contact lenses as an alternative to tarsorrhaphy for the long-term management of combined exposure and neurotrophic keratopathy. **Cornea**, v. 32, n. 3, p. 359–361, mar. 2013.

WHITCHER, J. P. et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. **American journal of ophthalmology**, v. 149, n. 3, p. 405–415, 2010.

WILLCOX, M. D. et al. TFOS DEWS II tear film report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 366–403, 2017.

WILLIS, R. M. et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. **Ophthalmology**, v. 94, n. 5, p. 514–518, maio 1987.

WOLFF, E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. **Trans Ophthalmol Soc U K.**, v. 66, p. 291–308, 1946.

WOLFFSOHN, J. S. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. **The Ocular Surface**, v. 15, n. 3, p. 539–574, 2017.

WONG, J. et al. Non-hormonal systemic medications and dry eye. **The Ocular Surface**, v. 9, n. 4, p. 212–226, out. 2011.

WU, Y.-C. et al. Elevated IGFBP3 levels in diabetic tears: a negative regulator of IGF-1 signaling in the corneal epithelium. **The ocular surface**, v. 10, n. 2, p. 100–107, 2012.

YAMAGUCHI, M. et al. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. **American journal of ophthalmology**, v. 141, n. 4, p. 669- 669. e8, 2006.

YANG, Y.-M. et al. DA-6034 induces [Ca²⁺] i increase in epithelial cells. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 89–94, 2014.

YE, J. et al. Role of benzalkonium chloride in DNA strand breaks in human corneal epithelial cells. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie**, v. 249, n. 11, p. 1681–1687, nov. 2011.

YOKOI, N.; BRON, A. J.; GEORGIEV, G. A. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. **The ocular surface**, v. 12, n. 4, p. 252–266, 2014.

YONCHEVA, K.; VANDERVOORT, J.; LUDWIG, A. Development of mucoadhesive poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles for ocular application. **Pharmaceutical development and technology**, v. 16, n. 1, p. 29–35, 2011.

YOUINO, P.; PERS, J.-O. Primary Sjögren's syndrome at a glance today. **Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme**, v. 82, n. 2, p. 75–76, mar. 2015.

YU, F. et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride–preserved latanoprost: An in vivo study. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 5, p. 3385–3393, 2013.

ZEEV, M. S.-B.; MILLER, D. D.; LATKANY, R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 8, p. 581–590, 2014.

ZHAO, Y.-E. et al. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 19, n. 2, p. 95–102, abr. 2012.

ZHENG, X. et al. Desiccating stress promotion of Th17 differentiation by ocular surface tissues through a dendritic cell-mediated pathway. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 51, n. 6, p. 3083–3091, jun. 2010.

ZHONG, M. et al. Discovery and Development of Potent LFA-1/ICAM-1 Antagonist SAR 1118 as an Ophthalmic Solution for Treating Dry Eye. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 3, n. 3, p. 203–206, 8 mar. 2012.

ZIMMERMAN, T. J. et al. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. **Journal of Ocular**

Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics, v. 25, n. 2, p. 145–152, abr. 2009.

ZUAZO, F. et al. Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)**, v. 89, n. 10, p. 391–396, 2014.

APÊNDICE A

ESTRATÉGIA DE BUSCA DO MEDLINE (via PUBMED)

Dry eye (A)

"dry eye syndromes"[MeSH Terms] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "dry eye syndromes"[All Fields] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields]) OR "dry eye"[All Fields]

Eye drops (B)

"ophthalmic solutions"[Pharmacological Action] OR "ophthalmic solutions"[MeSH Terms] OR ("ophthalmic"[All Fields] AND "solutions"[All Fields]) OR "ophthalmic solutions"[All Fields] OR ("eye"[All Fields] AND "drops"[All Fields]) OR "eye drops"[All Fields]

ESTRATÉGIA

((A) AND (B))
 (("dry eye syndromes"[MeSH Terms] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "dry eye syndromes"[All Fields] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields]) OR "dry eye"[All Fields]) AND ("ophthalmic solutions"[Pharmacological Action] OR "ophthalmic solutions"[MeSH Terms] OR ("ophthalmic"[All Fields] AND "solutions"[All Fields]) OR "ophthalmic solutions"[All Fields] OR ("eye"[All Fields] AND "drops"[All Fields]) OR "eye drops"[All Fields]))

1474 títulos até março de 2018

Recent queries in pubmed

Search,Query,Items found,Time

#3,"Search (((((dry eye) OR dry eye syndrome) OR dry eye, syndromes) OR syndromes, dry eye)) AND (((lubricants) OR artificial tears) OR eye drops) OR eye drops, lubricants)"

#2,"Search (((lubricants) OR artificial tears) OR eye drops) OR eye drops, lubricants"

#1,"Search (((dry eye) OR dry eye syndrome) OR dry eye, syndromes) OR syndromes, dry eye"

789 títulos até março de 2018

APÊNDICE B

Formulário para seleção dos estudos identificados

ID do estudo: _____

Título resumido: __ Comparison between preserved and preservative free hydroxypropyl methylcellulose dextran _____

Revista/ANO de publicação: Journal of Optometry/2016

Autores: __ Masoud Safarzadeh, Parvin Azizzadeh, Pedram Akbarshahi _____

Identidade no MEDLINE:
__ <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.11.002> _____

1. **Tipo de estudo** responde a pergunta de pesquisa?

Sim	(x)
Não	()

2. **Tipo de participantes** responde a pergunta de pesquisa?

Sim	(x)
Não	()

3. **Tipo de intervenção** e de comparação respondem a pergunta de pesquisa?

Sim	(x)
Não	()

4. As **variáveis** respondem a pergunta de pesquisa?

Sim	(x)
Não	()

Se este artigo foi excluído por receber uma resposta não indique qual o motivo para esta exclusão.

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

INFORMAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID _____ do _____ estudo: _____
<http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.11.002>_____

Título resumido: __ Comparison between preserved and preservative free hydroxypropyl methylcellulose dextran_____

Referência da revista: _____ Journal of Optometry/2016

Base de dados: EMBASE_____

Item	Descrição no artigo publicado
Método (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado de pacientes mascarados
Participantes	Número de participantes:88 concluíram Critérios de inclusão:score>20 in OSDI e não ter usado lubrificantes nos últimos 3 meses Critérios de exclusão: alergia, infecção ou distúrbios na superfície ocular, uso de lentes de contato, uso de medicamentos oculares como antiinflamatórios, medicação para glaucoma ou anti-histamínicos no mês anterior, uso de drogas sistêmicas que afetam a produção de lágrimas como anti-histamínicos, antidepressivos, hormônios, cortisonas, betabloqueadores , radioterapia, história de cirurgias oculares prévias, pacientes grávidas e lactantes, alergia a hidroxipropilmetilcelulose

	<p>Idade (média anos\pmdp): 44,08 \pm6,29 no grupo A/45,83 \pm8,42 no grupo B</p> <p>Gênero (M/F):40/48</p> <p>País ou local da pesquisa:Tehran, Iran</p>
Grupo da intervenção	<p>Descrição da intervenção:Tears Naturale sem preservativos</p> <p>Dose: dextran 70 -1mg/ml e hipromelose 3mg/ml, hidroxipropil, metilcelulose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, cloreto de zinco, carbonato de hidrogênio, dióxido carbono, água purificada (sem-preservativo)</p> <p>Momento da intervenção: assim que os grupos foram randomizados</p> <p>Forma de administração:2 x/dia/4 semanas</p>
Grupo controle	<p>Descrição da comparação: Tearlose (Darou Company)</p> <p>Dose: Hidroxipropil metilcelulose 0,3g e 0,1g de dextran hidroxipropil mais 0,01% de BAK como conservante</p> <p>Momento da droga/placebo: assim que os grupos foram randomizados</p> <p>Forma de administração:2x/dia/4 semanas</p>
Variáveis	<p>a) OSDI escala de sintomas</p> <p>b) Taxa de Secreção lacrimal (Schirmer)</p> <p>c)Taxa de evaporação da lágrima (TFBUT)</p> <p>d)Coloração corneana (sistema de graduação 0-3)</p> <p>e) Coloração conjuntival</p>
Notas	

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Variáveis contínuas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental			Experimental após intervenção *abaixo o DP	Grupo controle			Grupo control após intervenção *abaixo o DP
		N	Média	dp		N	Média	dp	
OSDI		41	43,58	16,96	31,92 15,21	47	39,51	15,77	29,97 16,18
TBUT	segundos		7	2,2	7,64 2,69		7,15	2,25	8,09 2,74
Coloração conjuntival			6,67	2,88	5,53 2,27		7,34	2,20	5,09 1,67
Coloração corneana			1,23	1,33	0,49 0,78		1,15	1,07	0,44 0,57
Schirmer	milímetros		6,04	5,25	6,56 5,46		6,64	6,12	7,10 6,40

Legenda: N = número de participantes, dp = desvio padrão.

APÊNDICE C

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: ___ DOI 10.1186/s12886-016-0343-9

Título resumido: ___ Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol in subjects with dry eye

Referência da revista: ___ BMC Ophthalmology

Base de dados: PUBMED _____

Item	Descrição no artigo publicado
Método (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, controlado, multicêntrico, de fase III
Participantes	<p>Número de participantes: 148 concluíram</p> <p>Critérios de inclusão: (idade > 18 anos), com melhor acuidade visual corrigida < 0,6 logMAR ou melhor em ambos os olhos, doença do olho seco de leve a moderada com base no índice OSDI (Doença da Superfície Ocular), idade entre 12 e 45 anos e sem doença ocular ativa, sem uso de colírios em até 24 horas antes da seleção.</p> <p>Critérios de exclusão: doença auto-imune (por exemplo, síndrome de Sjögren, etc.) disfunção da glândula meibomiana, blefarite, distrofia da córnea, malformações palpebrais, história de cirurgia 3 meses antes da linha de base, intolerância ou hipersensibilidade a qualquer componente dos tratamentos do estudo, usuários de lentes de contato, participação em um estudo com droga ou dispositivo investigativos < 60 dias antes da triagem, infecções oculares ou sistêmicas (por exemplo, ceratite por herpes simplex epitelial, vaccinia, varicela ou micobactéria; doença fúngica; irite) que impeçam a administração segura do tratamento em estudo e pacientes grávidas, com risco de gravidez sem tratamento de controle de natalidade ou amamentação</p> <p>Idade (média anos ± dp): 38.6 ± 13,6 no grupo XG no Chile, 35.3 ± 11,8 no grupo PG no Chile, 52.9 ± 13,7 no grupo XG na Colômbia, 52.7 ± 12,4 no grupo PG na Colômbia, 50.8 ± 16,7 grupo XG e 48.3 ± 13,5 no grupo PG no México</p>

	Gênero (M/F):20/75 País ou local da pesquisa: Mexico, Colombia e Chile
Grupo da intervenção	Descrição da intervenção: XIEL OFTENSO -SOPHIA LABORATORIES Dose: XANTHAN GUM 0,09%/0,1% Sulfato de condroitina sem preservativos Momento da intervenção: assim que os grupos foram randomizados Forma de administração:4 x/dia/ última visita aos 60 dias
Grupo controle	Descrição da comparação: SYSTANE-ALCON Dose: Polietileno glicol 400, 0,4% e Propileno glicol 0,3% e cloreto de polidrónio 0,001% como conservante Momento da droga/placebo: assim que os grupos foram randomizados Forma de administração:4 x/dia/ última visita aos 60 dias
Variáveis	a) OSDI escala de sintomas b) Taxa de Secreção lacrimal (Schirmer) c)Taxa de evaporação da lágrima (TFBUT) d)Coloração corneana (sistema de graduação 0-3) e) Coloração conjuntival
Notas	- Não descreve o valor de “p” entre os grupos - Cita a coloração da superfície como variável, mas não cita os resultados

Variáveis contínuas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental Baseline	Experimental após intervenção *abaixo o DP	Grupo controle	Grupo controle após intervenção *abaixo o DP

		N	Média	dp		N	Média	dp	
OSDI	pontos	76	19,3	7,4	7,3 (5,9)	72	19,3	7,5	7,9 (8,2)
TBUT	segundos		5,5	2,1	7,4 (2,9)		5,2	2,0	7,4 (2,7)
Schirmer	milímetros		6,4	2,2	11,0 (6,6)		6,5	2,5	10,5 (5,6)
Pressão ocular	mmHG	Não descrita							

Legenda: N = número de participantes, dp = desvio padrão.

Variáveis dicotômicas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observados (%) antes--- --depois	N total	Observados (%) Antes-depois	N total
Queimação		77%----48%	76	72%----34%	72
Lacrimejamento		50%----23%		28%----17%	
Sensação de corpo estranho		79%----29%		80%----28%	
Hiperemia		59%----28%		73%----35%	
Fotofobia		58%----31%		80%----29%	

Legenda: N= número de participantes.

APÊNDICE D

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: [__http://archophth.jamanetwork.com](http://archophth.jamanetwork.com)

1. Título resumido: [__ Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca](#)

Referência da revista: [__Archives of Ophthalmology/1988](#)

Base de dados: CENTRAL_____

Item	Descrição no artigo publicado
Método (tipo de estudo)	Estudo controlado, randomizado, duplo cego
Participantes	Número de participantes:35 concluíram Critérios de inclusão: ceratoconjuntivite seca moderada Critérios de exclusão: não estão claros Idade (média anos±dp): 64,8 ±10,8 no grupo HS, e 52,3 ±16,4 no grupo PA Gênero (M/F):4/31 País ou local da pesquisa: Minnesota and New York
Grupo da intervenção	Descrição da intervenção: PHARMACIA, PISCATAWAY, NJ Dose: Hialuronato de sódio 0,1% sem preservativos Momento da intervenção: assim que os grupos eram randomizados Forma de administração:8 x/dia/ avaliados em 8 semanas
Grupo controle	Descrição da comparação: LIQUIFILM, ALLERGAN, IRVINE Dose: Polivinil álcool com clorambutol como preservativo a 0,5% Momento da droga/placebo:assim que os grupos foram randomizados Forma de administração: 8 x/dia/ avaliados em 8 semanas
Variáveis	<ul style="list-style-type: none"> a) Osmolaridade lacrimal b) Escala de dor ou desconforto c) Comentários dos pacientes d) Frequência de uso dos colírios e) Acuidade visual

	f) TFBUT g) Coloração com rosa bengala h) Teste de Schirmer i) Citologia de Impressão
Notas	- Não descrevem o valor de “p” entre os grupos - Cita várias variáveis as quais não são descritas e não são apresentados seus resultados

Variáveis contínuas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental Baseline=semana 0			Experimental após intervenção *abaixo o DP 8 semanas	Grupo controle			Grupo controle após intervenção *abaixo o DP
		N	Média	dp		N	Média	dp	
Escala visual análoga de dor/ desconforto	pontos	20	65,9	18,3	37,0 (29,0)	15	67,6 67,6	18 ,1	31,3 (22,5)
TBUT	segundos		3,5	2,0	4,9 (2,3)		4,8	3, 7	6,3 (6,3)
Schirmer	milímetros		5,1	5,0	6,5 (7,7)		5,3	4, 4	6,6 (5,5)
Osmolaridade lacrimal	MosM/Kg		339,5	75,6	312,0 (10,0)		371,4	17 9, 7	311,6 (10,4)

Coloração Rosa Bengala	Escore/graduação		4,0	2,7	2,8 (2,8)		3,1	2,6	6,6 (5,5)
Citologia de impressão bulbar	Escore/graduação		2,4	0,9	2,3 (0,8)		2,7	0,7	2,3 (0,9)
Citologia de impressão palpebral	Escore/graduação		1,3	1,2	0,8 (1,0)		1,0	1,3	0,7 (0,9)

Legenda: N = número de participantes, dp = desvio padrão.

APÊNDICE E

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S50446>

2. Título resumido: Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hyabak) versus a preserved lacrimal substitute (Systane)
3. Referência da revista: Clinical Ophthalmology 2013 _____

Base de dados: EMBASE _____

Item	Descrição no artigo publicado
Método (tipo de estudo)	Estudo clínico unicêntrico, mascarado para o investigador, prospectivo.
Participante	<p>Número de participantes: 52 concluíram</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes com olho seco e idade entre 20 e 55 anos e programados para serem submetidos à cirurgia para correção de miopia, astigmatismo, hipermetropia ou combinação dos mesmos, que tivessem óculos estáveis ou lentes de contato por pelo menos 2 anos e que tivessem espessura corneana suficiente (maior que 480 μm)</p> <p>Critérios de exclusão: ceratite herpética, glaucoma, catarata, anomalias relacionadas às pálpebras ou malformações da pálpebra, blefarite, alergias, distrofia corneana, história de cirurgia ocular, procedimentos como LASIK, ceratomileuse epitelial a laser ou ceratectomia fotorrefrativa, olhos vermelhos, ceratocone, qualquer contraindicação à cirurgia LASIK, hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da medicação do estudo, história médica de cirurgias, distúrbios ou doenças orgânica aguda ou crônica grave (por exemplo, hepática, endócrina, neoplásica, hematológica, imunossupressora, infecciosa, anormalidade cardiovascular grave ou psiquiátrica grave) e / ou qualquer fator complicador ou estrutural julgado pelo investigador como incompatível com o estudo. Pacientes insatisfeitos, aqueles que não querem ou não podem dar o consentimento informado, aqueles envolvidos em um estudo clínico nos últimos 3 meses, e aqueles que eram incapazes juridicamente também foram excluídos. Os pacientes foram igualmente excluídos se tivessem sido submetidos à cirurgia ocular nos últimos 12 meses, assim como aqueles que receberam antiinflamatórios não-esteróides sistêmicos, imunossupressores, corticóides ou qualquer medicação que pudesse interferir na função lacrimal durante as 3 semanas</p>

	<p>anteriores ao estudo e na pré-menopausa sem método confiável de controle de natalidade. Idade (média anos\pmdp): 32 \pm9 no grupo do HYLABAK, e 30 \pm 9 no grupo do SYSTANE.</p> <p>Gênero (M/F):22/32</p> <p>País ou local da pesquisa: St.Petersburg, Russia</p>
Grupo da intervenção	<p>Descrição da intervenção: HYLABAK, ABAK, THEA LABORATORIES,</p> <p>Dose: Hialuronato a 0,15% sem preservativos</p> <p>Momento da intervenção: Primeiro dia após LASIK</p> <p>Forma de administração:4 x/dia/ última visita no dia 84</p>
Grupo controle	<p>Descrição da comparação: Systane® (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA</p> <p>Dose: Polietileno glicol 0,4% e Propileno glicol 0,3% com Hidroxipropil guar 0,4% e cloreto de ploidrônio 0,001% como conservante</p> <p>Momento da intervenção:First day after LASIK surgery</p> <p>Forma de administração: 4 x/dia/ última visita no dia 84</p>
Variáveis	<p>a) sensação de ressecamento do paciente</p> <p>b) escala de oxford de coloração de fluoresceína</p> <p>c) escala de tolerância global 0-3</p> <p>d) eficácia global e investigador de tolerância</p> <p>e) melhor acuidade visual corrigida</p> <p>f) TFBUT</p> <p>g) teste de dobra conjuntival da tampa-paralela</p> <p>h) Presença de blefarite ou meibomite</p>
Notas	<p>Não descreve o valor de “p” entre os grupos</p> <p>- Não detalhou diversas variáveis assim como seus resultados</p>

Variáveis contínuas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental			Experimental após intervenção *abaixo o DP 3 meses	Grupo controle			Grupo controle após intervenção *abaixo o DP
		Baseline=dia 1				N	Média	CI	
		N	Média	CI		N	Média	CI	
		27				25			
TBUT	segundos	Não descritos claramente							
Coloração por Fluoresceína	Escore/graduação		0,26	0,11-0,41	0,11 (0,01-0,2)		0,28	0,11-0,44	0,04 (0,03-0,1)

Legenda: N = número de participantes, dp = desvio padrão.

Variáveis dicotômicas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental		Grupo controle	
		Baseline	after day 84	Baseline	after day 84
Edema do flap		2	7,41%-----0%	1	4%-----0%
Dobras do flap		0---1	0%-----3,7%	0	0%---0
ressecamento			3,7%----0		0----0
Sensação de areia			11,11%----0		12%---0
fotofobia			7,4%----0		4%---0
queimação			0--0		8%---0
Ausência de dobras paralelas			55,56%---81,48%		64%---88%
Uma dobra paralela			40,74%---0		24%---0

Acuidade visual pior que 6/6			59,26%---81,48%		64%---84%
Eficácia global: “não satisfatória”		0--1	0---3,7%	2 -- 1	8%---4% *day 1—day 28
insatisfatória					0---4% *day 28

APÊNDICE F

ARTIGOS SELECIONADOS E EXCLUIDOS E MOTIVOS

1 - A preliminary investigation into the effects of ocular **lubricants** on higher order aberrations in normal and **dry eye** subjects.

McGinnigle S, Eperjesi F, Naroo SA.

Cont Lens Anterior **Eye**. 2014 Apr;37(2):106-10. doi: 10.1016/j.clae.2013.08.156. Epub 2013 Sep 24.

EXCLUIDO: MOTIVO- TIPO DE COMPARAÇÃO (COMPARA COLÍRIO SEM PRESERVATIVO X SPRAY LIPOSSOMAL TAMBÉM SEM PRESERVATIVO)

2 - Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in **treatment** of **dry eye** syndrome with diquafosol 3% **eye drops**.

Hwang HS, Sung YM, Lee WS, Kim EC.

Cornea. 2014 Sep;33(9):935-41. doi: 10.1097/ICO.0000000000000213.

EXCLUIDO: MOTIVO- TIPO DE INTERVENÇÃO: COMPARA COLÍRIO SEM PRESERVATIVO +COLIRIO COM PRESERVATIVO (COMBINADOS) COM O COLIRIO COM PRESERVATIVO

3 - **Antioxidant** and inflammatory **cytokine** in tears of patients with **dry eye** syndrome treated with **preservative-free** versus preserved **eye drops**.

Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Jul 3;55(8):5081-9. doi: 10.1167/iovs.14-14483.

EXCLUIDO: MOTIVO INTERVENÇÃO E COMPARAÇÃO- POIS ASSOCIA FLUORMETALONA E CICLOSPORINA TANTO AOS GRUPOS CONTROLE COMO INTERVENÇÃO

4 - Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops

Safarzadeh M.; Azizzadeh P.; Akbarshahi P.

Journal of optometry (2017) 10:4 (258-264). Date of Publication: 1 Oct 2017

INCLUIDO.

5 - Comparison of the effects of various **lubricant eye drops** on the in vitro rabbit corneal healing and toxicity.

Dutescu RM, Panfil C, Schrage N.

Exp Toxicol Pathol. 2017 Mar 2;69(3):123-129. doi: 10.1016/j.etp.2016.12.002. Epub 2016 Dec 15.

EXCLUIDO: MOTIVO-PARTICIPANTES SEREM ANIMAIS SEM OLHO SECO, E AINDA INTERVENÇÃO SER COM COLÍRIOS COM CONSERVANTES DIFERENTES E CONTROLE PRESERVATIVOS DIFERENTES

6 - Comparison of **treatment** with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting **dry-eye** syndrome.

Jee D, Park M, Lee HJ, Kim MS, Kim EC.

J Cataract Refract Surg. 2015 Apr;41(4):756-63. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.11.034. Epub 2014 Dec 5.

EXCLUIDO: POIS TANTO NA INTERVENÇÃO QTO NO CONTROLE ADICIONARAM FLUORMETALONA

7 - Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes

Abe, Ricardo Yuji, et al.

Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 30.5 (2014): 413-418.

SO: Journal of ocular pharmacology and therapeutics

XR: EMBASE 373264938

EXCLUIDO: MOTIVO-PARTICIPANTES SÃO “OLHOS SAUDÁVEIS E PSEUDOFÁVICOS”, E NÃO OS COM OLHO SECO.

8 - Efficacy and safety of a cationic emulsion in the **treatment** of moderate to severe **dry eye** disease: a randomized controlled study.

Robert PY, Cochener B, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, Baudouin C.

Eur J Ophthalmol. 2016 Nov 4;26(6):546-555. doi: 10.5301/ejo.5000830. Epub 2016 Aug 3.

EXCLUIDO: A COMPARAÇÃO AO INVÉS DE SER COM COLÍRIO COM CONSERVANTE, USA TAMBÉM OUTRO COLÍRIO SEM CONSERVANTE.

9 - Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol in subjects with **dry eye** disease: a multicenter randomized controlled trial.

Pérez-Balbuena AL, Ochoa-Tabares JC, Belalcazar-Rey S, Urzúa-Salinas C, Saucedo-Rodríguez LR, Velasco-Ramos R, Suárez-Sánchez RG, Rodríguez-Carrizalez AD, Oregón-Miranda AA.
BMC Ophthalmol. 2016 Sep 20;16(1):164. doi: 10.1186/s12886-016-0343-9.

INCLUIDO

10 - Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without **dry eye**, and **dry eye** patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 **eye drops**.

Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, Giuffrida S, Sangalli G, Traverso CE, Iester M.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Mar;253(3):425-30. doi: 10.1007/s00417-014-2853-6. Epub 2014 Nov 16.

**EXCLUIDO: PARTICIPANTES -ENVOLVEM PACIENTES COM E SEM OLHO SECO
CONTROLE: PACIENTES SEM TERAPIA ALGUMA**

11 - Clinical study of the effectiveness of a new preservative-free polyvidon preparation in **therapy** of **dry-eye** disorders.

Mayer H, Feuerhake C, Joost P, Sander U.
Klin Monbl Augenheilkd. 1994 Sep;205(3):138-42. German.

**EXCLUIDO: NÃO TEVE COMPARAÇÃO (APENAS HISTÓRIA DE QUE HAVIA USADO
OUTROS COLÍRIOS ANTES SEM SUCESSO, não se sabe se tinham ou não conservante).**

12 - Prospective, randomized, controlled comparison of SYSTANE UD eye drops versus VISINE INTENSIV 1% EDO eye drops for the treatment of moderate dry eye

Jacobi C; Kruse FE; Cursiefen C
Journal of ocular pharmacology and therapeutics 28 (6) (2012): 598-603.

EXCLUIDO: MOTIVO – COMPARAÇÃO COM OUTRO COLÍRIO SEM PRESERVATIVO

13 - Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca

Nelson, J. Daniel, and R. Linsy Farris.
Archives of ophthalmology 106 (4) (1988): 484-487.

INCLUIDO

14 - Tear film thickness after **treatment** with **artificial tears** in patients with moderate **dry eye** disease.

Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Unterhuber A, dos Santos VA, Kaya S, Nepp J, Baar C, Rosner P, Werkmeister RM, Garhofer G.
Cornea. 2015 Apr;34(4):421-6.

EXCLUIDO: COMPARAÇÃO COM OUTROS COLÍRIOS SEM PRESERVATIVOS

15 - The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and non-preserved topical treatments

Albietz J.M.; Bruce A.S.

Current Eye Research (2001) 22:1 (8-18). Date of Publication: 2001

EXCLUIDO: GRUPO CONTROLE NÃO É LÁGRIMA PRESERVADA E SIM ANTIGLAUCOMATOSO COM PRESERVATIVO, ALEM DISSO NÃO FICA CLARO SE O TIPO DE ESTUDO FOI RANDOMIZADO.

16 - The Effect of Tear Supplementation with 0.15% Preservative-Free Zinc-Hyaluronate on Ocular Surface Sensations in Patients with **Dry Eye**.

Perényi K, Dienes L, Kornafeld A, Kovács B, Kiss HJ, Szepessy Z, Nagy ZZ, Barsi Á, Acosta MC, Gallar J, Kovács I.

J Ocul Pharmacol Ther. 2017 Jul/Aug;33(6):487-492.

EXCLUIDO: COMPARA O COLÍRIO COM PRESERVATIVO NA HORA QUE INSTILA O COLÍRIO E UM MÊS DEPOIS, E NÃO FOI RANDOMIZADO O ESTUDO

17 - The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study.

Sánchez MA, Arriola-Villalobos P, Torralbo-Jiménez P, Girón N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, Alvarez-Barrientos A, Benítez-del-Castillo JM.

Eye (Lond). 2010 Aug;24(8):1331-7.

EXCLUÍDO: COMPARA COM ANTIBIOTICO +CORTICOIDE

18 - The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops.

Schrage N, Frenzt M, Spoeler F.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Sep;250(9):1333-40. doi: 10.1007/s00417-012-1999-3.

Epub 2012 May 15.

EXCLUÍDO: PARTICIPANTES SÃO ANIMAIS

19 - Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak®) for a range of patients with **dry eye syndrome**: experience in Russia.

Brjesky VV, Maychuk YF, Petrayevsky AV, Nagorsky PG.

Clin Ophthalmol. 2014 Jun 18;8:1169-77. doi: 10.2147/OPHTH.S47713. eCollection 2014.

EXCLUÍDO POR SER UM “ESTUDO ABERTO-NÃO RANDOMIZADO”

20 - Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hyabak) versus a preserved lacrimal substitute (Systane) used for 3 months in patients after LASIK.

Astakhov, YS et al

Clinical ophthalmology (Auckland, NZ) v.7 (2013): 2289.

INCLUÍDO

21 - Open evaluation of a non-preserved artificial tear

Smith, George TH

EXCLUÍDO: NÃO FOI RANDOMIZADO

22 - The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subject with dry eye symptoms

Korb, DR et al.

Optometry and vision science 82 (8) (2005): 594-601.

EXCLUÍDO. MOTIVO: A INTERVENÇÃO COM CONSERVANTES

23. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subject with dry eye disease: a 3 month multicenter active controlled randomized trial

Simmons, Peter et al.

Clinical ophthalmology (Auckland, NZ) v. 9 (2015): 665.

EXCLUÍDO: INTERVENÇÃO COM CONSERVANTE

24 - A randomized controlled clinical study on the combination of preservative-free sodium hyaluronate and fluorometholone eyedrops for cataract with dry-eye

Yin Z.; Yin R.; Li Y.

Chinese Journal of Experimental Ophthalmology 35.9 (2017): 843-847

EXCLUÍDO: INTERVENÇÃO USA FLUORMETALONA. EMAIL AO AUTOR SEM SUCESSO

25 - A prospective, randomised clinical trial comparing the efficacy of sodium hyaluronate with hydroxypropylmethylcellulose in the treatment of dry-eye symptoms after lasik

Colin T.; Lee H.M; Lau A.; Jin H.W. Bor F.H.

Annals of the Academy of Medicine Singapore (2012) 41:9 SUPPL. 1 (S135).

EXCLUÍDO: ENVIADO EMAIL AO AUTOR SEM RESPOSTA, SÓ PUBLICADO EM ANAIS DE CONGRESSO

26 - Comparison in clinical performance between preserved and non-preserved emulsion-based eye drops

Simmons P; Vehige J; Carlisle-Wilcox C; Felix C

American academy of optometry

EXCLUÍDO: ENVIADO EMAIL AO AUTOR SEM RESPOSTA, SÓ PUBLICADO EM ANAIS DE CONGRESSO

7 - In vivo fluorophotometric epithelial barrier evaluation in humans: effect of preserved and non-preserved artificial tears

Paugh JR; Sasai A; Joshi A
IOVS; YR: 1993; VL: 34
ARVO Abstract 1545

EXCLUÍDO: MOTIVO ESTA EDIÇÃO DA REVISTA NÃO ESTÁ DISPONÍVEL, PROVÁVEL
CARTA AO EDITOR

APÊNDICE G

Formulário de Avaliação da Qualidade

Critérios para considerar baixo risco de viés para as respostas dos itens (**LOW RISK OF BIAS**)

Os critérios para considerar baixo risco de viés em cada item são:

- Método de escolha da sequência de alocação: referência a tabela de números aleatórios, geração de sequência por meio de computador, arremesso de moeda, arremesso de dados, sorteio e embaralhar cartas ou envelopes;

- Sigilo da alocação: alocação central (farmácia, telefone ou pela web), sequência numerada de ampolas com aparências idênticas e envelopes seriados, opacos e não transparentes;

- Mascaramento, vendamento ou ocultamento: ausência de mascaramento desde que o revisor acredite que o mascaramento não influenciaria positivamente nos resultados, referência ao mascaramento dos participantes da pesquisa e quando houver mascaramento do participante e do responsável pela coleta de dados;

- Dados incompletos dos resultados das variáveis: quando não há ausência de dados dos resultados das variáveis, descrição dos motivos para ausência dos dados das variáveis e quando os dados ausentes não influenciem nos resultados;

- Relato incompleto das variáveis: quando se tem acesso ao projeto da pesquisa e quando todas as variáveis citadas foram relatadas nos resultados e quando não se tem acesso ao projeto da pesquisa, mas o revisor acredita que todas as variáveis foram citadas nos resultados;

- Outras fontes potenciais de viés: quando o estudo parecer livre de outras formas de viés.

Critérios para considerar alto risco de viés para as respostas dos itens (HIGH RISK OF BIAS)

Os critérios para considerar como alto risco de viés para as respostas dos itens são:

- Método de escolha da sequência de alocação: referência de escolha por data de aniversário, data de admissão no hospital ou número de prontuários; escolha pelo julgamento clínico, preferência do participante; baseado nos resultados de laboratório; e pela viabilidade da intervenção;

- Sigilo da alocação: lista de números randômicos, envelopes não enumerados e nem opacos, alternância, data de aniversário, número de prontuários ou qualquer outro método que não pareça consistente;

- Mascaramento, vendamento ou ocultamento: ausência de mascaramento, mas o revisor acredite que o mascaramento influenciaria positivamente nos resultados, quando parecer que houve quebra do mascaramento e mascaramento do participante apenas;

- Dados incompletos dos resultados das variáveis: ausência de dados de variáveis, descrição inadequada dos motivos para ausência dos dados das variáveis e quando os dados ausentes influenciem nos resultados.

- Relato incompleto das variáveis: quando alguma variável pré-especificada não foi relatada nos resultados, quando se planejou utilizar um forma de analisar a variável e se relatou outra forma de mensuração, variáveis relatadas e que não foram planejadas previamente no momento do projeto e quando as variáveis de interesse a metanálise não forem relatadas ou forem de forma incompleta no artigo original;

- Outras fontes potenciais de viés: identificação de uma potencial fonte de viés pelo revisor, término antecipado de um estudo, populações ou amostras com dados basais diferentes, suspeita de fraude e algum outro tipo de problema.

Critérios para considerar indeterminado risco de viés para as respostas dos itens (UNCLEAR RISK OF BIAS)

Os critérios para considerar como sendo indeterminado risco de viés para as respostas dos itens são:

- Método de escolha da sequência de alocação: informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Sigilo da alocação: quando a descrição é incompleta ou inadequada ou quando informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Mascaramento, vendamento ou ocultamento: quando o estudo não cita ou quando as informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Dados incompletos dos resultados das variáveis: quando os resultados das variáveis citadas no método não estiverem presentes nem parcialmente ou quando as informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não
- Relato incompleto das variáveis: informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;
- Outras fontes potenciais de viés: relato insuficiente para perceber que existe risco de viés por algum problema.

Formulário para coleta de dados para avaliação da qualidade

ID do estudo: _____
 INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ID do estudo: ____ Safarzadeh M., et al _____

Título resumido: ____ Comparison between preserved and preservative free hydroxypropyl methylcellulose dextran _____

Referência da revista: ____ Journal of Optometry/2016

Base de dados: EMBASE _____

Formulário para acessar risco de viés			
Item	TIPO DE VIÉS	Suporte para análise	Risco de viés
1	Seleção (Geração de sequência aleatória)	Descreve o método usado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir uma avaliação se ela deve produzir grupos comparáveis	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
2	Seleção (Mascaramento de alocação)	Descreve o método usado para ocultar a sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas antes ou durante a inscrição	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
3	Viés de desempenho (Cego para os participantes e o pessoal)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para “cegar” os participantes do estudo e o pessoal do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação sobre se o “mascaramento” pretendido foi eficaz	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO Medicações com rótulos visíveis
4	Viés de detecção (Mascaramento da avaliação do resultado)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para cegar os avaliadores de resultados a partir do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO

		qualquer informação de que este mascaramento foi alcançado.	
5	Viés de atrito (Dados de resultados incompletos)	Descreve uma fonte de dados para obter resultados principais, incluindo atritos e exclusões da análise. Indica se atrito e exclusões foram relatados, os números em cada grupo de discussão (em comparação com o total de participantes randomizados), motivos de atrito / exclusões quando relacionados e todas as reinclusões em análise pelos autores da revisão	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
6	Viés de relatórios (Relatório de resultado seletivo)	Indica como a possibilidade de relato seletivo de resultados foi examinada pelos autores da revisão e o que foi encontrado.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
7	Outro viés (Outras fontes de viés)	Indica quaisquer preocupações importantes sobre o viés não abordadas nos outros domínios da ferramenta.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO

APÊNDICE H

ID do estudo: Perez-Balbuena AL, et al.

Título resumido: __ Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol in subjects with dry eye

Referência da revista: __BMC Ophthalmology

Base de dados: PUBMED_____

Formulário para acessar risco de viés			
Item	TIPO DE VIÉS	Suporte para análise	Risco de viés
1	Seleção (Geração de sequência aleatória)	Descreve o método usado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir uma avaliação se ela deve produzir grupos comparáveis	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
2	Seleção (Mascaramento de alocação)	Descreve o método usado para ocultar a sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas antes ou durante a inscrição	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
3	Viés de desempenho (Cego para os participantes e o pessoal)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para “cegar” os participantes do estudo e o pessoal do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação sobre se o “mascaramento” pretendido foi eficaz	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
4	Viés de detecção (Mascaramento da avaliação do resultado)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para cegar os avaliadores de resultados a partir do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação de que este mascaramento foi alcançado.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
5	Viés de atrito	Descreve uma fonte de dados para obter resultados principais, incluindo atritos e exclusões da	ALTO / BAIXO / INDETERMINADO

	(Dados de resultados incompletos)	análise. Indica se atrito e exclusões foram relatados, os números em cada grupo de discussão (em comparação com o total de participantes randomizados), motivos de atrito / exclusões quando relacionados e todas as reinclusões em análise pelos autores da revisão	
6	Viés de relatórios (Relatório de resultado seletivo)	Indica como a possibilidade de relato seletivo de resultados foi examinada pelos autores da revisão e o que foi encontrado.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
7	Outro viés (Outras fontes de viés)	Indica quaisquer preocupações importantes sobre o viés não abordadas nos outros domínios da ferramenta.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO

APÊNDICE I

ID do estudo: J. Daniel Nelson, et al.

Título resumido: ___ Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca

Referência da revista: ___ Archives of Ophthalmology/1988

Base de dados: CENTRAL_____

Formulário para acessar risco de viés			
Item	TIPO DE VIÉS	Suporte para análise	Risco de viés
1	Seleção (Geração de sequência aleatória)	Descreve o método usado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir uma avaliação se ela deve produzir grupos comparáveis	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
2	Seleção (Mascaramento de alocação)	Descreve o método usado para ocultar a sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas antes ou durante a inscrição	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
3	Viés de desempenho (Cego para os participantes e o pessoal)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para “cegar” os participantes do estudo e o pessoal do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação sobre se o “mascaramento” pretendido foi eficaz	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
4	Viés de detecção (Mascaramento da avaliação do resultado)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para cegar os avaliadores de resultados a partir do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação de que este mascaramento foi alcançado.	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO

5	Viés de atrito (Dados de resultados incompletos)	Descreve uma fonte de dados para obter resultados principais, incluindo atritos e exclusões da análise. Indica se atrito e exclusões foram relatados, os números em cada grupo de discussão (em comparação com o total de participantes randomizados), motivos de atrito / exclusões quando relacionados e todas as reinclusões em análise pelos autores da revisão	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
6	Viés de relatórios (Relatório de resultado seletivo)	Indica como a possibilidade de relato seletivo de resultados foi examinada pelos autores da revisão e o que foi encontrado.	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
7	Outro viés (Outras fontes de viés)	Indica quaisquer preocupações importantes sobre o viés não abordadas nos outros domínios da ferramenta.	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO

APÊNDICE J

ID do estudo: ASTAKHOV, YS et al

1. Título resumido: Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hylabak) versus a preserved lacrimal substitute (Systane)
2. Referência da revista: Clinical Ophthalmology 2013 _____

Base de dados: EMBASE _____

Formulário para acessar risco de viés			
Item	TIPO DE VIÉS	Suporte para análise	Risco de viés
1	Seleção (Geração de seqüência aleatória)	Descreve o método usado para gerar a seqüência de alocação com detalhes suficientes para permitir uma avaliação se ela deve produzir grupos comparáveis	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
2	Seleção (Mascaramento de alocação)	Descreve o método usado para ocultar a seqüência de alocação com detalhes suficientes para determinar se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas antes ou durante a inscrição	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO
3	Viés de desempenho (Cego para os participantes e o pessoal)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para “cegar” os participantes do estudo e o pessoal do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação sobre se o “mascaramento” pretendido foi eficaz	ALTO / BAIXO / INDETERMINADO
4	Viés de detecção (Mascaramento da avaliação do resultado)	Descreve todas as medidas usadas, se houver, para cegar os avaliadores de resultados a partir do conhecimento de qual intervenção um participante recebeu. Fornece qualquer informação de que este mascaramento foi alcançado.	ALTO/ BAIXO / INDETERMINADO

5	Viés de atrito (Dados de resultados incompletos)	Descreve uma fonte de dados para obter resultados principais, incluindo atritos e exclusões da análise. Indica se atrito e exclusões foram relatados, os números em cada grupo de discussão (em comparação com o total de participantes randomizados), motivos de atrito / exclusões quando relacionados e todas as reinclusões em análise pelos autores da revisão	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
6	Viés de relatórios (Relatório de resultado seletivo)	Indica como a possibilidade de relato seletivo de resultados foi examinada pelos autores da revisão e o que foi encontrado.	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO
7	Outro viés (Outras fontes de viés)	Indica quaisquer preocupações importantes sobre o viés não abordadas nos outros domínios da ferramenta.	ALTO/BAIXO/ INDETERMINADO

APÊNCIDE K

QUADRO DE RESUMO DA TABELA DE RISCO DE VIÉS

Tipo de risco	Método de escolha da sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento	Dados incompletos das variáveis	Relato incompleto das variáveis
Baixo risco	números aleatórios, computador, moeda, dados, sorteio, cartas ou envelopes	farmácia, telefone ou pela web, ampolas com aparências idênticas e envelopes seriados, opacos	ausência de mascaramento se não influenciar nos resultados, mascaramento dos participantes e do responsável pela coleta de dados	Sem ausência de dados dos resultados, motivos para ausência, dados ausentes não afetam resultados	acesso ao projeto e todas as variáveis citadas com resultados, ou sem acesso ao projeto, mas variáveis citadas
Alto risco	data de aniversário, data de admissão ou número de prontuários; julgamento clínico, preferência, resultados de exames, viabilidade	números randômicos, envelopes não enumerados e nem opacos, data aniversário, número de prontuários ou outro método não consistente;	ausência de mascaramento, que influenciaria nos resultados, quando parecer quebra do mascaramento e mascaramento só do participante	ausência de dados de variáveis, descrição inadequada dos motivos para ausência quando ausência influencie resultados	variável não relatada nos resultados, se planejou uma forma de analisar a variável e se usou outra, variáveis relatadas não planejadas, variáveis incompletas
Risco indeterminado	informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não	quando a descrição é incompleta ou inadequada ou quando informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não;	quando o estudo não cita ou quando as informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não	resultados das variáveis citadas no método ausentes ou informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não	informações insuficientes para julgar a resposta do item como sendo sim ou não

APÊNCIDE L**ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NOS ARQUIVOS BRASILEIRO DE
OFTALMOLOGIA**

ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia - Decision on Manuscript ID ABO-2018-0296.R2

Tue, May 14, 11:42 AM
(12 days ago)

Eduardo Rocha <onbehalf@manuscriptcentral.com>

to me, fabianotimbo, dr.ribeiro, celiofernando, euricanogueira

14-May-2019

Dear Miss Ribeiro:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Effectiveness of preservative-free artificial tears compared to preserved lubricants in the treatment of dry eye: a systematic review" in its current form for publication in the ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Eduardo Rocha

Editor-in-Chief, ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

emrocha@fmrp.usp.br

APÊNDICE M

ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO

ARTIGO ORIGINAL

DOI 10.5935/0034-7280.20190009

Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos

The long-term effects of platelet –rich plasma in diabetic dry eye: a series of cases

Marina Moura Rezende Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7626-2806>

Fabiano Timbó¹ <https://orcid.org/0000-0001-6630-0629>

Eurica Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7983-7521>

Luiz Eduardo Ribeiro² <https://orcid.org/0000-0002-6639-5928>

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia a longo prazo após 6 meses de uso do colírio de concentrado de plaquetas (CCP) autólogo no olho seco sintomático de pacientes diabéticos. **Métodos:** Um estudo de intervenção com único grupo prospectivo tipo série de casos; dez pacientes diabéticos com doença do olho seco refratário que usaram o CCP e foram reavaliados 6 meses após suspensão do tratamento. Na etapa inicial 221 pacientes diabéticos foram avaliados quanto a olho seco, destes 12 foram submetidos ao CCP, e avaliados para sintomas, escore de OSDI (Ocular Surface Disease Index), TFBUT (Tear Film Break Up Time) e Teste de Schirmer. Nesta etapa do estudo os pacientes foram reconvocados após 6 meses de suspensão do CCP, e o escore de OSDI, TFBUT e teste de Schirmer foram revistos. **Resultados:** Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de OSDI e TFBUT entre o basal (antes do tratamento com CCP) e após 1 mês do uso do CCP; entre o basal e após 6 meses de suspensão do uso do CCP, e entre os valores após 1 mês de uso e após 6 meses sem uso ($p=0,005$, $p=0,010$ e $p=0,028$, $p=0,04$, $p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente). Nos resultados do Teste de Schirmer não houve diferença significativa em nenhuma das comparações ($p=0,09$, $p=0,26$, $p=0,47$ respectivamente). **Conclusões:** O CCP após 6 meses de uso apresenta evidências de que ainda seria eficaz mesmo com a suspensão do colírio.

Descritores: Síndromes do olho seco; Plasma rico em plaquetas; Diabetes mellitus; Doença de superfície; Seguimento

O uso do concentrado de plaquetas na oftalmologia: uma revisão de literatura

The use of platelet rich-plasma in Ophthalmology: a literature review

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro¹, Vinícius Falcão de Melo², Maria Eduarda Fragoso Calado Barbosa³, Marina Umbelino de França Tozzi³, Matheus Soares Baracho Ramos³, Natália Maria Sampaio Ribeiro Soares Gaia³, Victor Machado Guimarães Santos³, Willian de Oliveira Neri³, Fabiano Timbó Barbosa¹, Érica Adélia Nogueira Ribeiro⁴

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo elencar as condições oftalmológicas em que tem sido utilizado o concentrado de plaquetas (CP), assim como as suas propriedades bioquímicas e fisiológicas. O CP possui tanto o potencial anticatabólico, presente no soro autólogo, quanto substâncias com propriedades anabólicas, que em conjunto são responsáveis pelos seus benefícios no tratamento de doenças da superfície ocular. Atualmente há um lapso de ensaios clínicos neste tema, tanto na oftalmologia como em outras áreas médicas, existindo mais estudos e relatos sobre o uso de soro autólogo. Em oftalmologia, o CP tem sido usado no tratamento do olho seco sintomático, úlceras corneanas, queimaduras oculares dentre outras aplicações, sendo uma alternativa eficaz em diversas patologias oculares; portanto, é evidente a importância de mais estudos nesse tema, para comprovar a efetividade do produto.

Descritores: Plasma rico em plaquetas; Fator de crescimento; Síndromes do olho seco; Concentrado de plaquetas; plaquetas; Oftalmopatias

REVIEW ARTICLE

Sickle cell retinopathy: A literature review

MARINA VIEGAS MOURA REZENDE RIBEIRO¹, JOÃO VITOR DE OMENA JUCÁ^{2*}, ANNA LUYZA CORREIA DOS SANTOS ALVES²,

CAIO VICTOR OLIVEIRA FERREIRA², FABIANO TIMBÓ BARBOSA³, ÉRICA ADÉLIA NOGUEIRA RIBEIRO⁴

¹Ophthalmologist, MSc in Health Science, Professor at Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brazil

²Medical Student, Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brazil

³PhD in Health Science, Professor at Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brazil

⁴PhD in Pharmacology, Professor at Universidade Federal de Alagoas, Health Science Graduate Program, Maceió, AL, Brazil

SUMMARY

Hemoglobinopathies are a group of hereditary diseases that cause quantitative or qualitative changes in the shape, function or synthesis of hemoglobin. One of the most common is sickle cell anemia, which, due to sickling of erythrocytes, causes vaso-occlusive phenomena. Among the possible ocular manifestations, the most representative is retinopathy, which can lead to blindness if left untreated. Therefore, periodic ophthalmologic monitoring of these patients is important for early diagnosis and adequate therapeutic management, which can be done locally by treating the lesions in the eyes, or systemically.

Keywords: retinal diseases, anemia, sickle cell, review, hemoglobinopathies.

Study conducted at Universidade Tiradentes, Maceió, AL, Brazil

Article received: 5/3/2017
Accepted for publication: 5/22/2017

*Correspondence:
Address: Rua Adolfo Gustavo, 304
Maceió, AL – Brazil
Postal code: 57046-341
joaovitordeomenajuca@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.12.1100>

REVIEW ARTICLE

Neuroaxial anesthesia for gynecological surgeries: meta-analysis

 Luan Souza Cajaiba¹

Mayara Rezende Reis²

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro³

Fabiano Timbó Barbosa⁴

¹. Medical student at Brazilian university Universidade Federal de Alagoas, UFAL

². Medical student at Brazilian university Universidade Federal de Alagoas, UFAL

³. Master degree holder in health sciences

⁴. Faculty professor of medicine at Brazilian university Universidade Federal de Alagoas. Doctor degree holder in health sciences

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.04.384>

REVIEW ARTICLE

Association between antipsychotics and cardiovascular adverse events: A systematic review

ANA AMANCIO SANTOS DA SILVA^{1*}, MARINA VIEGAS MOURA REZENDE RIBEIRO¹, CÉLIO FERNANDO DE SOUSA-RODRIGUES²,

FABIANO TIMBÓ BARBOSA³

¹MSc in Health Sciences, Universidade Federal de Alagoas (Ufal), Maceió, AL, Brazil

²PhD of the Department of Anatomy, Ufal, Maceió, AL, Brazil

³PhD in Health Sciences. Adjunct Professor of Basics of Surgical and Anesthetic Technique, Ufal, Maceió, AL, Brazil

SUMMARY

Objective: Determine whether there is an association between the risk of cardiovascular adverse events and the use of antipsychotic agents.

Method: Analysis of original articles retrieved from the following databases: LILACS, PubMed, Cochrane Controlled Trials Clinical Data Bank (CENTRAL) and PsycINFO, without language restriction, dated until November 2015. After screening of 2,812 studies, three cohort original articles were selected for quality analysis.

Results: 403,083 patients with schizophrenia and 119,015 participants in the control group data were analyzed. The occurrence of cardiovascular events observed in the articles was: 63.5% (article 1), 13.1% (article 2) and 24.95% (article 3) in the group of treated schizophrenic patients, and 46.2%, 86.9% and 24.9%, respectively, in the control groups.

Conclusion: Clinical heterogeneity among the studies led to a provisional response and made it impossible to perform the meta-analysis, although the articles demonstrate an association between cardiovascular adverse events and the use of antipsychotics. More quality clinical trials are needed to support this evidence.

Keywords: antipsychotics, cardiovascular diseases, schizophrenia.

Study conducted at Universidade Federal de Alagoas (Ufal), Maceió, AL, Brazil

Article received: 5/10/2018

Accepted for publication: 9/3/2018

*Correspondence:

Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Ufal

Address: Av. Lourival Melo Mota, s/n,

Tabuleiro dos Martins

Maceió, AL - Brazil

Postal code: 57072-970

ana.amanciophysio@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.261>



ARTIGO DE REVISÃO

**Tutorial para execução de revisões sistemáticas
e metanálises com estudos de intervenção em
anestesia[☆]**

Fabiano Timbó Barbosa ^{a,*}, Amanda Bastos Lira^a, Olavo Barbosa de Oliveira Neto^a,
Leyna Leite Santos^a, Isabelle Oliveira Santos^b, Luciano Timbó Barbosa^c,
Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro^a e Célio Fernando de Sousa-Rodrigues^a

^a Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil

^b Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL, Brasil

^c Hospital Geral do Estado Professor Osvaldo Brandão Vilela, Maceió, AL, Brasil

Recebido em 19 de março de 2018; aceito em 18 de novembro de 2018

APÊNDICE N

CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

[Home](#) > [Books](#) > [Internal Medicine](#)

Open access peer-reviewed Edited Volume

Plasma Medicine

Concepts and Clinical Applications



Edited by Yusuf Tutar
University of Health Sciences

Co-editor:



Lutfi Tutar
Ahi Evran University



IntechOpen uses cookies to offer you the best online experience. By continuing to use our site, you agree to our [Privacy Policy](#) Got it!

Open access peer-reviewed

1. Plasma for Laboratory Diagnostics **226**

By Ramune Sepetiene, Raminta Sidlauskienė and Vaiva Patamsyte

Open access peer-reviewed

2. The Use of Platelet-Rich Plasma in Dry Eye Disease **148**

By Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro, Eurica Adélia Nogueira Ribeiro and Luiz Feliciano Ribeiro

Open access peer-reviewed

3. PRP Injections in Orthopaedic Surgery: Why, When and How to Use PRP Dynamic Liquid Scaffold Injections in Orthopaedic Surgery **164**

By Mikel Sánchez, Diego Delgado, Ane Garate, Pello Sánchez, Jaime Oraa, Ane Miren Bilbao, Jorge Guadilla, Beatriz Aizpurua, Nicolás Fis, Juan Azofra and Sabino Padilla

IntechOpen uses cookies to offer you the best online experience. By continuing to use our site, you agree to our [Privacy Policy](#) Got it!

APÊNDICE O

LIVRO PUBLICADO



ANEXO 1

QUESTIONÁRIO DE OSDI

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])²

Ask your patient the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

HAVE YOU EXPERIENCED ANY OF THE FOLLOWING DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light?	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

HAVE PROBLEMS WITH YOUR EYES LIMITED YOU IN PERFORMING ANY OF THE FOLLOWING DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

HAVE YOUR EYES FELT UNCOMFORTABLE IN ANY OF THE FOLLOWING SITUATIONS DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

ADD SUBTOTALS A, B, AND C TO OBTAIN D (D = SUM OF SCORES FOR ALL QUESTIONS ANSWERED)

TOTAL NUMBER OF QUESTIONS ANSWERED (DO NOT INCLUDE QUESTIONS ANSWERED N/A)

Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI[®] score.

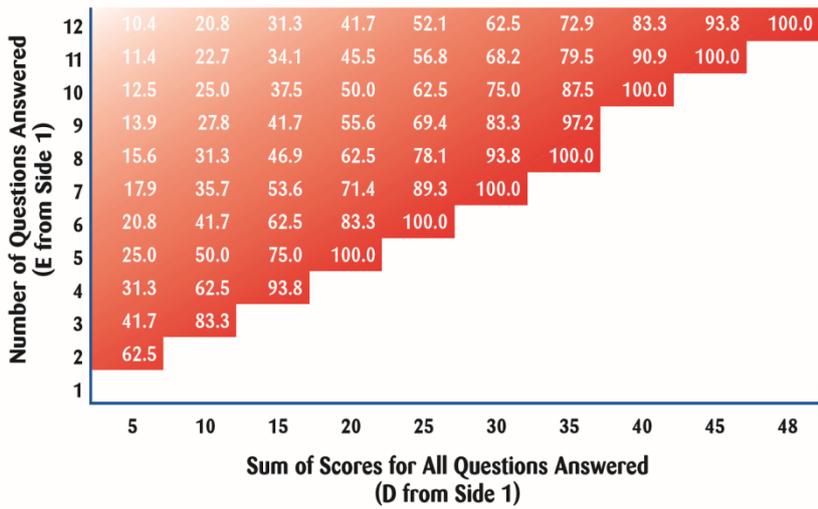
Evaluating the OSDI® Score¹

The OSDI® is assessed on a scale of 0 to 100, with higher scores representing greater disability. The index demonstrates sensitivity and specificity in distinguishing between normal subjects and patients with dry eye disease. The OSDI® is a valid and reliable instrument for measuring dry eye disease severity (normal, mild to moderate, and severe) and effect on vision-related function.

Assessing Your Patient's Dry Eye Disease^{1,2}

Use your answers **D** and **E** from **Side 1** to compare the sum of scores for all questions answered (**D**) and the number of questions answered (**E**) with the chart below.*

Find where your patient's score would fall. Match the corresponding shade of red to the key below to determine whether your patient's score indicates normal, mild, moderate, or severe dry eye disease.



*Values to determine dry eye disease severity calculated using the OSDI® formula:

$$OSDI^{\circledR} = \frac{\text{sum of scores}}{\text{\# of questions answered}} \times 25$$

Patient's Name: _____ Date: _____

How long has the patient experienced dry eye? _____

Eye Care Professional's Comments: _____

Tear and place in patient's chart for follow-up care on next visit.

Reference: 1. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615-621. 2. Data on file, Allergan, Inc.



©2004 Allergan, Inc., Irvine, CA 92612 Re-order: 4941843