

Lágrimas artificiais no tratamento da doença do olho seco: uma revisão de literatura

Artificial tears in the treatment of dry eye disease: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n7-024

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 02/07/2021

Rafaela Montenegro Aires Sampaio

Acadêmica do curso de Medicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)
Rua João Adolfo Gurgel, 133, CEP 60192-345, Fortaleza (CE), Brazil
E-mail: rafaela.m.a.s@hotmail.com

Anyssa Brilhante Aires Montenegro

Médica, Mestrado em Tecnologia Minimamente invasiva e simulação na Área da saúde (TEMIS), Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS) e Centro Brasileiro da Visão (CBV), Brasília, DF, Brazil
Rua João Adolfo Gurgel, 133, CEP 60192-345, Fortaleza, CE, Brazil
E-mail: anyssamontenegro@hotmail.com

Claudia Roberta de Andrade

PhD. Professora do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)
Rua João Adolfo Gurgel, 133, CEP 60192-345, Fortaleza, CE, Brazil
E-mail: claudia.guimaraes@unichristus.edu.br

RESUMO

A Doença do Olho Seco é uma enfermidade multifatorial, crônica, altamente prevalente. Ela pode ser classificada em dois subgrupos principais, o olho seco evaporativo e o olho seco causado por deficiência na produção do filme lacrimal. Apresenta desencadeantes ambientais, como baixa umidade e biológicos, como a Síndrome de Sjögren. Essa patologia pode causar diversas inconveniências na vida dos pacientes, como diminuição da produtividade no trabalho e dificuldade na realização de tarefas diárias, como ler, utilizar o computador e dirigir. Por esses motivos, requer um tratamento capaz de aliviar os sintomas e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Nesse sentido, existem diversos tipos de tratamento, sendo a suplementação de lágrimas artificiais o mais utilizado. Objetivo: realizar uma revisão de literatura para avaliar as diversas substâncias utilizadas atualmente para compor esses colírios de lágrimas artificiais utilizados para tratar o olho seco. Métodos: análise de artigos em inglês, dos últimos cinco anos, encontrados na plataforma PubMed, utilizando os filtros “Epidemiology”, “Dry Eye Disease”, “Artificial Tears” e “Therapeutics”. Resultados e discussão: existe um amplo espectro de substâncias utilizadas como lágrimas artificiais, como carboximetilcelulose, hialuronato de sódio e colírios contendo substâncias lipídicas. Conclusão: as substâncias analisadas apresentavam diferentes mecanismos para tratar o olho seco, entre os principais estavam o aumento da produção de filme lacrimal, aumento da estabilidade do

filme lacrimal e redução de danos causados à superfície ocular. Porém, tinham como objetivo em comum a satisfação do paciente, que estava diretamente associada à diminuição dos sintomas relacionados à síndrome do olho seco.

Palavras-chave: “Epidemiology”, “Dry Eye Disease”, “Artificial Tears”, “Therapeutics”.

ABSTRACT

Dry Eye Disease is a highly prevalent, chronic, multifactorial disorder. It can be classified into two main subgroups, evaporative dry eye and dry eye caused by impaired tear film production. It presents environmental triggers, such as low humidity, and biological triggers, such as Sjögren's Syndrome. This pathology can cause several inconveniences in the life of patients, such as decreased productivity at work and difficulty in performing daily tasks, such as reading, using the computer and driving. For these reasons, it requires treatment capable of relieving symptoms and providing a better quality of life for the patient. In this sense, there are several types of treatment, being the supplementation of artificial tears the most used. Objective: to carry out a literature review to evaluate the various substances currently used to compose these artificial tear drops used to treat dry eye. Methods: Analysis of articles in English, from the last five years, found on the PubMed platform using the filters “Epidemiology”, “Dry Eye Disease”, “Artificial Tears” and “Therapeutics”. Results and discussion: There is a wide spectrum of substances used as artificial tears, such as carboxymethylcellulose, sodium hyaluronate and eye drops containing lipid substances. Conclusion: The analyzed substances had different mechanisms to treat dry eye, among the main ones were increasing tear film production, increasing tear film stability and reducing damage to the ocular surface. However, they had a common goal of patient satisfaction, which was directly associated with a decreased symptoms related to dry eye syndrome.

Keywords: “Epidemiology”, “Dry Eye Disease”, “Artificial Tears”, “Therapeutics”.

1 INTRODUÇÃO

Olho seco, ou Síndrome da Lágrima Disfuncional (DTS), é uma doença multifatorial e crônica, caracterizada por afetar a superfície ocular e o filme lacrimal; está relacionada à baixa qualidade e quantidade do fluido lacrimal (HU *et al.* 2018, ZHANG *et al.* 2018; CRAIG *et al.* 2017; STAPLETON *et al.* 2017; WEI, ASBELL, 2014). Apresenta, como principais sintomas e sinais, desconforto na superfície ocular, diminuição da acuidade visual, dor, sensação de queimação e de corpo estranho, instabilidade do filme lacrimal e potencial dano à superfície ocular (ZHANG *et al.* 2018, PARK *et al.* 2016). Tais características podem causar diversas inconveniências na vida dos pacientes, como diminuição da produtividade no trabalho e dificuldade na realização de tarefas diárias, como ler, utilizar o computador e dirigir (BAUDOUIN *et al.* 2008; CLEGG *et al.* 2006; MILJANOVIC *et al.* 2007). Ademais, essa doença também pode

causar um ônus econômico devido aos gastos realizados com medicamentos e acompanhamento médico especializado (BAUDOUIN *et al.* 2008; CLEGG *et al.* 2006).

Epidemiologia

Essa condição representa uma das razões mais comuns para a procura de cuidados oftalmológicos (STAPLETON *et al.* 2017). Na China, a incidência encontra-se entre 21% a 30%; nos Estados Unidos, é de 14% e no Canadá de 22% (PAULSEN *et al.* 2014; FARID *et al.* 2016; LIU, YANG, 2013 CAFFERY *et al.* 2019). Sua prevalência é maior em mulheres (DANA *et al.* 2019). A prevalência e a incidência aumentam em pacientes com idade entre 55 e 64 anos (CAFFERY *et al.* 2019; DANA *et al.* 2019). A prevalência pode variar de acordo com a região, um exemplo disso é a sua diferença entre idosos asiáticos (46.2% - 69.3%) (JIE; XU; WU; JONAS, 2008) (LIN; TSAI; CHENG; LIU; CHOU; HSU, 2003) (LEKHANONT; ROJANAPORN; CHUCK; VONGTHONGSRI, 2006) e idosos caucasianos (3,5% - 21,9%) (SCHAUMBERG; NICHOLS; PAPAS; TONG; UCHINO; NICHOLS, 2011) (STAPLETON; ALVES; BUNYA; JALBERT; LEKHANONT; MALET; NA; SCHAUMBERG; UCHINO; VEHOFF, 2017).

Fisiopatologia

O filme lacrimal possui três camadas: mucínica, aquosa e lipídica (ARGÜESO; GIPSON, 2001). A doença do olho seco é provocada por uma instabilidade desse filme (STEVENSON, 2012), que pode estar relacionada à camada lipídica, pois esta é responsável pela estabilização do filme lacrimal e pela diminuição da evaporação da camada aquosa (PUCKER; HAWORTH, 2015). Portanto, caso ocorra dano às glândulas meibomianas, ocasionando uma secreção alterada de lipídeos, a evaporação excessiva da camada aquosa e da camada mucínica causa lesões na superfície ocular e sintomas visuais e de irritação (NICHOLS; FOULKS; BRON; GLASGOW; DOGRU; TSUBOTA; LEMP; SULLIVAN, 2011) (CRAIG; TOMLINSON, 1997). Essa deterioração da superfície ocular tem relação com a diminuição ou a perda de funções da camada mucínica, produzida, principalmente, pelas células caliciformes e pelas células escamosas estratificadas da córnea e da conjuntiva (DARTT, 2004) (GILBARD, 2005). Como exemplo dessas funções, é possível citar a lubrificação da superfície ocular e a função de interface entre a camada aquosa do filme lacrimal e o epitélio hidrofóbico da superfície ocular (GILBARD, 2005). Esse processo pode-se agravar caso não seja resolvido, pois a secura do epitélio da superfície ocular, relacionada à instabilidade do filme lacrimal, pode

induzir a apoptose de células epiteliais, causando a redução na produção de mucinas, tornando ainda menor a lubrificação ocular (YEH; SONG; FARLEY; LI; STERN; PFLUGFELDER, 2003).

Tratamento

O tratamento para olho seco tem como principais objetivos aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente; contudo, não é capaz de atingir uma cura (MARSHALL *et al.* 2016). Os principais meios atualmente utilizados são o uso de lágrimas artificiais, géis e pomadas para a reposição do filme lacrimal e a redução dos fatores de risco ambientais, como exposição excessiva a telas de computadores e celulares e uso de medicamentos que predisponham essa condição (HU *et al.* 2018, ZHANG *et al.* 2018, MARSHALL *et al.* 2016). Quando esses métodos não promovem resultados satisfatórios na redução dos sintomas, o médico oftalmologista poderá incluir no tratamento plugues pontuais e agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides, que devem ser utilizados por período limitado para evitar possíveis efeitos colaterais (LIN *et al.* 2018). Além disso, dietas com maior ingestão de ácidos graxos ômega-3 podem influenciar de forma positiva a melhora dos sintomas. Ademais, existem evidências que permitem acreditar que acupuntura tenha a capacidade de ajudar a reduzir a inflamação por meio da modulação da atividade do nervo vago (HU *et al.* 2018).

Assim, o objetivo desta revisão é estudar, por meio de uma revisão bibliográfica, a quantidade de estudos nessa área com foco nas abordagens terapêuticas utilizadas.

Realizou-se um levantamento bibliográfico, dos últimos cinco anos (2015 a 2020), na base de dados do PubMed. Para realizar a busca pelos trabalhos, foram selecionadas as palavras-chave “Epidemiologia”, “Terapêutica” e “Doença do olho seco”. Serão avaliados trabalhos em inglês da base de dados Pubmed dos últimos cinco anos, com casos clínicos como critério de inclusão.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os manejos para olho seco incluem suplementação lacrimal, estimulação lacrimal, agentes anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores e estratégias ambientais. Atualmente, a principal terapia são lágrimas artificiais, com terapia anti-inflamatória e de oclusão pontual sendo consideradas de segunda e terceira linha. (STANKOVIC-BABIC; ZLATANOVIC; DJORDJEVIC-JOCIC; CEKIC; VUJANOVIC, 2010).

As lágrimas artificiais lavam e diluem as substâncias tóxicas e / ou irritantes e as moléculas pró-inflamatórias, hidratam e aumentam teor de água do filme lacrimal (ALSAEDI; ZIMMERMAN; BACHU; DEY; SHAH; BAUGH; BODDU, 2016). Existem vários componentes que podem ser utilizados como base para esse tipo de colírio. Nessa revisão de literatura, os componentes citados foram hialuronato de sódio (HA) ácido hialurônico, tetralose, Carboximetilcelulose (CMC), goma de Xantan, polietilenoglicol / propilenoglicol (PEG / PG), lipídios à base de carbômero, carboximetilcelulose glicerina-óleo de castor (CGC), hidroxipropilgumar (HPG), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), quitosana-N-acetilcisteína, D-3-hidroxi butirato a 1% e diquafasol e solução salina. Essas substâncias podem ser usadas isoladamente ou em combinação a diferentes formulações, com diferentes proporções de cada substância.

Entre as substâncias citadas, o hialuronato de sódio foi a mais comum, pois é um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento da doença do olho seco. Ele é um glicosaminoglicano com propriedades viscoelásticas (JOHNSON; MURPHY; BOULTON, 2005) que aumentam a estabilidade do filme lacrimal (JOHNSON; MURPHY; BOULTON, 2005; MENGHER; PANDHER; BRON; DAVEY, 1986) e promovem migração de células epiteliais (GOMES, 2004).

As associações de substâncias analisadas nos artigos vistos nessa revisão de literatura foram as seguintes:

Carboximetilcelulose (CMC) e Hialuronato de sódio (HA):

O uso dessa combinação por 1 mês proporcionou melhora significativa no teste do tempo de quebra da lágrima (TBUT), que avalia a estabilidade do filme lacrimal; no teste de Schirmer, que avalia a produção de lágrimas e na espessura epitelial da córnea, analisada por tomografia de coerência óptica. Este último sendo útil na avaliação de resposta ao tratamento (ÇAKĎR; DOĐAN; ÇELIK; BABASHLI; UÇAK; ALAGÖZ, 2018). Tais resultados evidenciam o benefício dessas substâncias sobre a patologia da doença do olho seco.

Tetralose com ácido hialurônico ou seu sal, o hialuronato de sódio:

Uma única instilação da combinação de tetralose sem conservante 30 mg / mL e hialuronato de sódio 1,5 mg / mL ou do colírio de contendo hialuronato de sódio 0,15% sem conservante isolado aumenta a espessura do filme lacrimal em pacientes com doença de olho seco (SCHMIDL; SCHMETTERER; WITKOWSKA; UNTERHUBER; SANTOS; KAYA; NEPP; BAAR; ROSNER; WERKMEISTER, 2015), o que contribui para diminuir a taxa de evaporação do filme lacrimal. Além disso, os dados também

indicam residência mais longa na córnea dos colírios contendo tetralose, possibilitando uma maior duração do efeito e, conseqüentemente, uma frequência de uso menor (SCHMIDL; SCHMETTERER; WITKOWSKA; UNTERHUBER; SANTOS; KAYA; NEPP; BAAR; ROSNER; WERKMEISTER, 2015). Esse fato é importante para aumentar a adesão do paciente à medicação.

O uso por 84 dias da combinação de tetralose associada ao hialuronato de sódio como tratamento do olho seco proporciona um melhor alívio sintomático, evidenciado por um Índice de doença da superfície ocular (OSDI) < 19, do que o uso isolado de hialuronato de sódio (DOAN; BREMOND-GIGNAC; CHIAMBARETTA, 2018). Isso pode ser explicado pelas qualidades bioprotetoras da tetralose em relação à dessecação de células da córnea, proteção contra apoptose e dano oxidativo induzido por ultravioleta e inflamação conjuntival (J, 2012; LI, ROUBEIX, WANG, et al 2012; MATSUO, 2001). Além disso, ela ajuda no controle da hiperosmolaridade lacrimal, que, associada às suas outras qualidades de bioproteção, ajuda a promover uma saída do círculo vicioso dessa doença, levando ao alívio sintomático (BRZHESKIY; EFIMOVA; VORONTSOVA; ALEKSEEV; GUSAREVICH; SHAIDUROVA; RYABTSEVA; ANDRYUKHINA; KAMENSKIKH; SUMAROKOVA, 2015; STOLZ; LUYCKX; BAUDOUIN, 2011).

O ácido hialurônico-tetralose (HA-tetralose) é eficaz, seguro. É responsável por proporcionar maior satisfação ao paciente quando comparado com colírios que contém apenas hialuronato de sódio, um sal do ácido hialurônico (HA), essa diferença pode ser observada particularmente a partir do primeiro mês de tratamento (CHIAMBARETTA; DOAN; LABETOULLE; ROCHER; FEKIH; MESSAOUD; KHAIRALLAH; BAUDOUIN, 2016). Dessa forma, o HA-tetralose pode ser considerado um avanço terapêutico no tratamento da síndrome do olho seco moderada a grave, pois apresenta benefícios de maneira mais precoce, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e promovendo a adesão ao tratamento por mais tempo (CHIAMBARETTA; DOAN; LABETOULLE; ROCHER; FEKIH; MESSAOUD; KHAIRALLAH; BAUDOUIN, 2016). Ademais, a satisfação subjetiva do paciente também é consideravelmente melhor com o uso dessa formulação em relação ao uso do colírio composto apenas por HA (CHIAMBARETTA; DOAN; LABETOULLE; ROCHER; FEKIH; MESSAOUD; KHAIRALLAH; BAUDOUIN, 2016).

Combinação de ácido hialurônico de coenzima Q10

O uso dessa combinação por três meses proporciona uma melhora significativa na pontuação do OSDI, no grau coloração da córnea e na disfunção da glândula meibomiana (POSTORINO; RANIA; ARAGONA; MANNUCCI; ALIBRANDI; CALAPAI; PUZZOLO; ARAGONA, 2018). Esses benefícios também ocorrem no uso do ácido hialurônico isolado, que é considerado padrão ouro no tratamento do olho seco; contudo, de forma mais tardia e menos evidente. Esse resultado mais precoce pode ser justificado por sua atividade antioxidante (FREI; KIM; AMES, 1990; STOCKER; BOWRY; FREI, 1991).

Combinação de hialuronato de sódio não preservado, triglicerídeos e fosfolipídeos (HTP):

O uso de um colírio contendo hialuronato de sódio não preservado, triglicerídeos e fosfolipídeos (HTP) ou apenas hialuronato de sódio não preservado (HA) leva a uma melhora significativa de sintomas, principalmente sensação de corpo estranho, dor, coceira, pontada, epífora, fotofobia e visão turva (SZEGEDI; SCHESCHY; SCHMIDL; SANTOS; STEGMANN; ADZHEMIAN; FONDI; BATA; WERKMEISTER; COUDERC, 2018). Além disso, tanto a administração de uma única gota de HTP quanto de HA aumentaram, significativamente, a espessura do filme lacrimal; porém, o HTP proporcionou um efeito mais duradouro, mantendo a espessura do filme lacrimal aumentada por até 40 minutos; enquanto o hialuronato de sódio teve esse efeito mantido por apenas 20 minutos (SZEGEDI; SCHESCHY; SCHMIDL; SANTOS; STEGMANN; ADZHEMIAN; FONDI; BATA; WERKMEISTER; COUDERC, 2018). Ademais, o HTP induz um aumento significativo no tempo de quebra da lágrima (TBUT) e uma melhora significativa nos escores coloração da córnea com fluoresceína (CFS) após administração única, enquanto o HA levou a um aumento nos escores do teste Schirmer I e nos escores CFS (SZEGEDI; SCHESCHY; SCHMIDL; SANTOS; STEGMANN; ADZHEMIAN; FONDI; BATA; WERKMEISTER; COUDERC, 2018). Esses resultados podem ser explicados pelo tempo de residência mais longo dos colírios com HTP em comparação com o hialuronato de sódio isolado (SZEGEDI; SCHESCHY; SCHMIDL; SANTOS; STEGMANN; ADZHEMIAN; FONDI; BATA; WERKMEISTER; COUDERC, 2018). Isso ocorre devido à composição dos colírios com HTP, caracterizada por uma mistura de triglicerídeos, fosfolipídeos, ácido lipóico e hidroxipropilmetilcelulose, além do ácido hialurônico (SZEGEDI; SCHESCHY; SCHMIDL; SANTOS; STEGMANN; ADZHEMIAN; FONDI; BATA; WERKMEISTER; COUDERC, 2018).

Combinação de osmoprotetores, carboximetilcelulose e ácido hialurônico

Colírio combinando osmoprotetores, carboximetilcelulose e ácido hialurônico (O / CMC / HA) e HA isolado forneceram reduções semelhantes na pontuação do OSDI, no teste de Schirmer, no TBUT, no grau de coloração da córnea e na hiperemia. Demonstrando a não inferioridade do colírio combinando osmoprotetores, carboximetilcelulose e ácido hialurônico em relação ao de ácido hialurônico isolado (LABETOULLE; CHIAMBARETTA; A SHIRLAW; LEABACK; BAUDOUIN, 2017).

Combinação de ácido hialurônico 0,15% e vitamina B12

O uso de colírios com essa formulação foi associado a uma melhora significativa no estresse oxidativo, no OSDI, no teste de depuração de fluoresceína (FCT), no teste de Schirmer e nos escores do TBUT (MACRI; SCANAROTTI; BASSI; GIUFFRIDA; SANGALLI; TRAVERSO; IESTER, 2014). Isso evidencia que o colírio de ácido hialurônico / vitamina B12 pode atenuar o estresse oxidativo e a inflamação, melhorando os sintomas de olho seco (MACRI; SCANAROTTI; BASSI; GIUFFRIDA; SANGALLI; TRAVERSO; IESTER, 2014).

O ácido hialurônico, um glicosaminoglicano com propriedades viscoelásticas (JOHNSON; MURPHY; BOULTON, 2005), que aumentam a estabilidade do filme lacrimal (JOHNSON; MURPHY; BOULTON, 2005; LEE; AHN; KIM; KIM, 2011; (MENGHER; PANDHER; BRON; DAVEY, 1986) e promovem migração de células epiteliais (M, C, 1993; GOMES, 2004), também é utilizado de forma isolada, na qual pode-se apresentar em diferentes formulações, como:

Ácido hialurônico 0,3%: seu uso por 1 mês em pacientes com olho seco moderado a grave proporciona uma melhora significativa na pontuação do OSDI, na hiperemia tarsal, na extensão da coloração conjuntival, no TBUT e na satisfação subjetiva do paciente (LA ROSA; PINTO-FRAGA; ARAUZO; RODRÍGUEZ; GONZÁLEZ-GARCÍA, 2017). Enquanto isso, esses parâmetros apresentam piora após o uso de 0,9% de solução salina pelo mesmo período de 1 mês (LA ROSA; PINTO-FRAGA; ARAUZO; RODRÍGUEZ; GONZÁLEZ-GARCÍA, 2017).

Ácido hialurônico a 0,2%: seu uso proporciona uma diminuição significativa nos escores OSDI, no grau de coloração da córnea e da conjuntiva. A diminuição na coloração da córnea pode ser devido à capacidade do ácido hialurônico de proteger o epitélio da córnea, promovendo migrações de suas células (NISHIDA; NAKAMURA; MISHIMA; OTORI, 1991). Além disso, também promoveu melhora significativa da hiperemia bulbar

e da satisfação subjetiva do paciente. Tais resultados estão relacionados à sua capacidade de reter água (NAKAMURA; HIKIDA; NAKANO; ITO; HAMANO; KINOSHITA, 1993; RAH, 2011), que facilita o processo de reparo dos danos da superfície ocular (PINTO-FRAGA; LA ROSA; ARAUZO; RODRÍGUEZ; GONZÁLEZ-GARCÍA, 2017).

Hialuronato de sódio a 0,1%, 0,15% e 0,3%: essas formulações apresentam eficácia na melhora tanto de sinais objetivos, quanto dos sintomas subjetivos do olho seco. Esses benefícios podem ser demonstrados por meio da melhora dos valores para o TBUT, da coloração conjuntival verde de lissamina e do OSDI. Além desses parâmetros, também proporcionou alteração positiva nos escores de FCS, que verificou a não inferioridade das formulações de hialuronato de sódio a 0,1% e 0,15% em relação à solução oftálmica contendo 0,05% de ciclosporina. Tais vantagens podem ser observadas a partir de seis semanas após o início do tratamento. Ademais, apresenta um perfil bem tolerado por seus usuários, o que, somado aos seus benefícios sobre os sinais e sintomas, indica que é um método terapêutico eficaz para olho seco.

Hialuronato de sódio (0.4%) e hialuronato de sódio (0.15%): o tratamento com lágrimas artificiais sem preservativo contendo hialuronato de sódio (0.4%), hialuronato de sódio (0.15%), carboximetilcelulose sódica (0.25%) ou fosfolipídios lipossomais é capaz de melhorar o OSDI e os sinais percebidos na coloração conjuntival após dois meses do início do tratamento com qualquer um desses componentes. Esses benefícios se mantiveram evidentes após quatro meses de início do tratamento inicial, indicando que as lágrimas artificiais proporcionam não apenas um alívio temporário dos sintomas (ESSA; LAUGHTON; WOLFFSOHN, 2018). Além disso, apresentam um benefício de quebrar o ciclo vicioso da doença do olho seco (ESSA; LAUGHTON; WOLFFSOHN, 2018). Contudo, mesmo esses quatro tratamentos apresentando benefícios semelhantes, pode haver preferência por determinada formulação dependendo do tipo de olho seco apresentado pelo paciente. Isso pode ser exemplificado pela preferência de lágrimas artificiais focadas em balancear a osmolaridade, como aquelas à base de carboximetilcelulose sódica 0.25%, por indivíduos com baixo volume lacrimal antes do tratamento e de sprays lipossomais, como os fosfolipídios lipossomais, por pessoas que apresentavam, inicialmente, deficiência na camada lipídica. (ESSA; LAUGHTON; WOLFFSOHN, 2018).

Além do hialuronato de sódio, as seguintes substâncias também foram mencionadas para o tratamento do olho seco:

Goma de Xantan (GX): é um polissacarídeo extraído por fermentação de cultura de *Xanthomonas campestris* (AMICO; TORNETTA; SCIFO; BLANCO, 2014; (GARCÍA-OCHOA; SANTOS; CASAS; GÓMEZ, 2000). Possui propriedades reológicas capazes de proporcionar estabilidade e aumentar o tempo de residência do filme lacrimal na superfície ocular (PETRI, 2015; BHOWMIK; KUMARI; SARKAR; BAIN; BHOWMICK; MOLLICK; MONDAL; MAITY; RANA; BHATTACHARJEE, 2013). Isso possibilita uma melhora significativa no teste de Schirmer e na coloração da córnea, evidência de seu benefício para o epitélio conjuntival de pacientes com olho seco. Além disso, apresenta vantagem relevante em relação a esses benefícios quando comparado com colírios à base de carboximetilcelulose, substância amplamente utilizada na composição de colírios para o tratamento da doença do olho seco (POSTORINO; ARAGONA; RANIA; SPINELLA; PUZZOLO; MICALI; MAZZA; PAPA, 2019). Isso pode estar associado à sua capacidade de diminuir níveis intracelulares de espécies reativas de oxigênio (ROS) ao ligar-se a elas, o que reverte os danos morfológicos causados pelo estresse oxidativo (CHEN; SHAO; LING; LIU; SHAO; MA; WU; ZHANG; LIU; HAN, 2017; (LIU; HOU; YANG; GAO, 2014). Ademais, as propriedades viscoelásticas e antioxidantes da GX podem reduzir o atrito, diminuindo a estimulação nervosa da superfície ocular (MCMONNIES, 2017) e a inflamação devido ao estresse oxidativo da superfície ocular em idosos (SHARMA; HINDMAN, 2014). Também pode ser utilizado em combinação com sulfato de condroitina sem conservante, associação capaz de diminuir a sensação de queimação, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, hiperemia conjuntival e fotofobia (PÉREZ-BALBUENA; OCHOA-TABARES; BELALCAZAR-REY; URZÖA-SALINAS; SAUCEDO-RODRÍGUEZ; VELASCO-RAMOS; SUÁREZ-SÁNCHEZ; RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ; OREGÓN-MIRANDA, 2016). Esses benefícios podem estar relacionados à combinação das propriedades do sulfato de condroitina, relacionadas à adesão ao epitélio da superfície e retardo na evaporação da camada aquosa, com as propriedades da GX, mencionadas anteriormente (LIESEGANG, 1990; (NEPP; SCHAUERSBERGER; SCHILD; JANDRASITS; HASLINGER-AKRAMIAN; DERBOLAV; WEDRICH, 2001; HAMMER, BURCH, 1984).

Quitosana-N-acetilcisteína: é um novo biopolímero que apresenta maior tempo de residência na superfície ocular, o que proporciona um maior período de alívio sintomático para os pacientes e, assim, uma menor frequência de instilação é necessária; causa um aumento da espessura do filme lacrimal, iniciada após 10 minutos da instilação

e com duração de até 24 h. Além disso, é capaz de melhorar o OSDI e diminuir as lesões sofridas pela córnea.

D-3-Hidroxi-butarato a 1%: proporciona melhora significativa nos sintomas de distúrbios da superfície ocular em pacientes com diminuição da produção de lágrimas por meio de duas semanas após iniciar seu uso (KAWAKITA; UCHINO; FUKAGAWA; YOSHINO; SHIMAZAKI; TODA; TANAKA; ARAI; SAKATANI; HATA, 2016). Sendo seguro e eficaz no tratamento de distúrbios da superfície ocular em pacientes com olho seco por deficiência de lágrima (KAWAKITA; UCHINO; FUKAGAWA; YOSHINO; SHIMAZAKI; TODA; TANAKA; ARAI; SAKATANI; HATA, 2016).

Diquafasol (DQS): é um agonista do receptor PYP2, atuando na sua ativação na superfície ocular. Esse mecanismo estimula a secreção de células caliciformes das mucinas oculares (JUMBLATT; JUMBLATT, 1998; (KEMP; SUGAR; JACKSON, 2004) e ativa o mecanismo de bomba de fluido das glândulas lacrimais acessórias na superfície conjuntival (TAUBER; DAVITT; BOKOSKY; NICHOLS; YERXA; SCHABERG; LAVANGE; MILLS-WILSON; KELLERMAN, 2004; MURAKAMI; FUJIHARA; HORIBE; NAKAMURA, 2004), levando à recuperação da estabilidade do filme lacrimal e à reidratação. A melhora da estabilidade do filme lacrimal diminui a hipersensibilidade da córnea, o que melhora os sintomas do olho seco. Essa associação ocorre, pois a instabilidade do filme lacrimal exacerba a hiperosmolaridade da superfície ocular e a inflamação subsequente, causando dor nociceptiva (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). Dessa forma, os sintomas oculares reduzem juntamente com a diminuição da sensibilidade à dor (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). Isso explica o fato de tanto o diquafasol (DQS) quanto lágrimas artificiais (AT) aliviarem a hipersensibilidade da córnea e, conseqüentemente, os sintomas de olho seco relacionado a um TBUT curto (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). No entanto, o DQS é mais eficaz para ajustar o ambiente lacrimal, pois promove tanto a estabilidade do filme, evidenciada pelo aumento do TBUT, quanto a produção de lágrimas, evidenciada pelo aumento da espessura do menisco lacrimal (TMH); enquanto as lágrimas artificiais promovem apenas um aumento no TBUT (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). Isso leva à normalização da sensibilidade da córnea e dos sintomas de olho seco, pois promove a secreção lacrimal e diminui a sua evaporação (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). Dessa forma, os sintomas oculares reduzem juntamente com a diminuição da sensibilidade à dor nos

indivíduos em geral (KAIDO; KAWASHIMA; SHIGENO; YAMADA; TSUBOTA, 2018). O diquafasol também está presente na formulação a 3%, que é capaz de melhorar os sintomas subjetivos e o grau de coloração com fluoresceína de forma semelhante ao hialuronato de sódio 1% (GONG; SUN; MA; WANG; XU; CHEN; SHAO; YAO; TANG; GU, 2015).

Carboximetilcelulose glicerina-óleo de castor (CGC), carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilguar (HPG): o uso de colírio contendo uma dessas três substâncias por quatro semanas proporciona melhoras significativas no OSDI e na estabilidade lacrimal, evidenciada pela melhora do TBUT (MARTIN; OLIVER; PEARCE; TOMLINSON; SIMMONS; HAGAN, 2018). Contudo, o tratamento com carboximetilcelulose glicerina-óleo de castor (CGC) é o que apresenta maior capacidade de reduzir biomarcadores oculares de inflamação (MARTIN; OLIVER; PEARCE; TOMLINSON; SIMMONS; HAGAN, 2018).

Lipídios à base de carbômero (CBLAT): o uso da formulação de lágrimas artificiais contendo lipídios à base de carbômero (CBLAT) por quatro semanas possibilita melhora de sintomas subjetivos do olho seco e de parâmetros da superfície ocular, como o grau de coloração da superfície ocular, o TBUT, e o teste de Schirmer (CHUNG; LIM; TCHACH, 2016). Porém, podem causar visão turva nos momentos iniciais após a instilação, pois são mais viscosos do que outros colírios e requerem mais tempo para se misturar com as lágrimas (CHUNG; LIM; TCHACH, 2016). Seus benefícios têm relação com o fato de cada componente dessa formulação de lágrimas artificiais contendo lipídios à base de carbômero (CBLAT) do tipo gel ter sido projetada para substituir as três camadas do filme lacrimal natural (CHUNG; LIM; TCHACH, 2016). De forma que os triglicerídeos sustentam a camada lipídica para evitar a evaporação, a água reduz o comprometimento da camada aquosa, e o carbômero se liga à mucina para prolongar a adesão (CHUNG; LIM; TCHACH, 2016). Além disso, o efeito de longa duração do carbômero e dos componentes lipídicos pode contribuir para uma melhora mais significativa nos parâmetros da superfície ocular e nos sintomas subjetivos do que outras lágrimas artificiais na síndrome do olho seco (RIEGER, 1990; MARNER; MØLLER; DILLON; RASK-PEDERSEN, 2009).

Polietilenoglicol / propilenoglicol [PEG / PG]: o uso de lágrimas artificiais à base dessa substância em doses fixas de quatro vezes ao dia não foi considerada superior ao seu uso quando necessário em relação a mudanças na coloração ocular (ASBELL; VINGRYS; TAN; OGUNDELE; DOWNIE; JERKINS; SHETTLE, 2018). Porém, em

relação à satisfação do paciente com o tratamento, mensurada pelo questionário sobre o impacto do olho seco na vida do dia a dia (IDEEL-Impact of Dry Eye on Everyday Life), o uso em uma dosagem fixa foi melhor, sugerindo que o uso regular de lágrimas artificiais pode proporcionar maior alívio sintomático que o seu uso apenas quando o paciente sentir necessidade (ASBELL; VINGRYS; TAN; OGUNDELE; DOWNIE; JERKINS; SHETTLE, 2018). Contudo, mesmo o uso regular proporcionando melhor controle do olho seco, uma porcentagem maior de indivíduos reportou a inconveniência desse método de aplicação em relação ao uso apenas quando necessário (ASBELL; VINGRYS; TAN; OGUNDELE; DOWNIE; JERKINS; SHETTLE, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da análise dos artigos sobre lágrimas artificiais, é possível concluir que, diante das inúmeras substâncias que podem ser utilizadas em colírios de lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco, a mais utilizada é o ácido hialurônico e um de seus componentes, o sal hialuronato de sódio. As substâncias analisadas apresentavam diferentes mecanismos para tratar o olho seco. Entre os principais, estavam o aumento da produção de filme lacrimal, o aumento da estabilidade do filme lacrimal e a redução de danos causados à superfície ocular. Porém, tinham como objetivo em comum a satisfação do paciente, que estava diretamente associada à diminuição dos sintomas relacionados à síndrome do olho seco.

REFERÊNCIAS

AL-SAEDI, Zahraa; ZIMMERMAN, Allison; BACHU, Rinda Devi; DEY, Surajit; SHAH, Zahoor; BAUGH, Reginald; BODDU, Sai H.s.. Dry Eye Disease: present challenges in the management and future trends. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 22, n. 28, p. 4470-4490, 1 set. 2016. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666160614012634>.

AMICO, Carla; TORNETTA, Tatiana; SCIFO, Christian; BLANCO, Anna Rita. Antioxidant Effect of 0.2% Xanthan Gum in Ocular Surface Corneal Epithelial Cells. **Current Eye Research**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 72-76, 15 maio 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2014.914542>.

ASBELL, Penny; VINGRYS, Algis J.; TAN, Jacqueline; OGUNDELE, Abayomi; DOWNIE, Laura E.; JERKINS, Gary; SHETTLE, Lee. Clinical Outcomes of Fixed Versus As-Needed Use of Artificial Tears in Dry Eye Disease: a 6-week, observer-masked phase 4 clinical trial. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [S.L.], v. 59, n. 6, p. 2275-2280, 1 maio 2018. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-23733>.

BAUDOUIN, C.. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. **Journal Français D'Ophthalmologie**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 239-246, mar. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0181-5512\(07\)89584-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0181-5512(07)89584-2).

BAUDOUIN, Christophe; ARAGONA, Pasquale; MESSMER, Elisabeth M.; TOMLINSON, Alan; CALONGE, Margarita; BOBORIDIS, Kostas G.; AKOVA, Yonca A.; GEERLING, Gerd; LABETOULLE, Marc; ROLANDO, Maurizio. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: proceedings of the ocean group meeting. **The Ocular Surface**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 246-258, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2013.07.003>.

BENELLI, Umberto. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. **Clinical Ophthalmology**, [S.L.], p. 783-790, jun. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/opth.s13773>.

BHOWMIK, Manas; KUMARI, Puja; SARKAR, Gunjan; BAIN, Mrinal Kanti; BHOWMICK, Biplob; MOLLICK, Md. Masud Rahaman; MONDAL, Dibyendu; MAITY, Dipanwita; RANA, Dipak; BHATTACHARJEE, Debashis. Effect of xanthan gum and guar gum on in situ gelling ophthalmic drug delivery system based on poloxamer-407. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 62, p. 117-123, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.08.024>.

BOUJNAH, Y.; MOUCHEL, R.; EL-CHEHAB, H.; DOT, C.; BURILLON, C.; KOCABA, V.. Étude prospective, monocentrique, non contrôlée de l'efficacité, de la tolérance et de l'adhésion au traitement par ciclosporine 0,1 % au cours des sécheresses oculaires sévères. **Journal Français D'Ophthalmologie**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 129-135, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.08.009>

BRON, Anthony J.; TOMLINSON, Alan; FOULKS, Gary N.; PEPOSE, Jay S.; BAUDOUIN, Christophe; GEERLING, Gerd; NICHOLS, Kelly K.; LEMP, Michael A..

Rethinking Dry Eye Disease: a perspective on clinical implications. **The Ocular Surface**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 1-31, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2014.02.002>

BRZHESKIY, Vladimir V.; EFIMOVA, Elena L.; VORONTSOVA, Tatiana N.; ALEKSEEV, Vladimir N.; GUSAREVICH, Olga G.; SHAIDUROVA, Ksenia N.; RYABTSEVA, Alla A.; ANDRYUKHINA, Olga M.; KAMENSKIKH, Tatiana G.; SUMAROKOVA, Elena S.. 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**, [S.L.], v. 32, n. 12, p. 1263-1279, dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0273-6>.

ÇAKĐR, B.; DOĐAN, E.; ÇELIK, E.; BABASHLI, T.; UÇAK, T.; ALAGÖZ, G.. Effects of artificial tear treatment on corneal epithelial thickness and corneal topography findings in dry eye patients. **Journal Français D'Ophthalmologie**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 407-411, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.06.032>.

CAPACCIO, P.; CANZI, P.; TORRETTA, S.; ROSSI, V.; BENAZZO, M.; BOSSI, A.; VITALI, C.; CAVAGNA, L.; PIGNATARO, L.. Combined interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy for recurrent sialadenitis in Sjögren's syndrome: results of a pilot monocentric trial. **Clinical Otolaryngology**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 96-102, 26 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/coa.12911>

CHEN, Qixin; SHAO, Xintian; LING, Peixue; LIU, Fei; SHAO, Huarong; MA, Aibin; WU, Jixu; ZHANG, Wei; LIU, Fuyan; HAN, Guanying. Low molecular weight xanthan gum suppresses oxidative stress-induced apoptosis in rabbit chondrocytes. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 169, p. 255-263, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.04.018>.

CHIAMBARETTA, Frédéric; DOAN, Serge; LABETOULLE, Marc; ROCHER, Nicolas; FEKIH, Lamia El; MESSAOUD, Riadh; KHAIRALLAH, Moncef; BAUDOUIN, Christophe. A Randomized, Controlled Study of the Efficacy and Safety of a New Eyedrop Formulation for Moderate to Severe Dry Eye Syndrome. **European Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 1-9, 20 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000836>.

CHUNG, So-Hyang; LIM, Sung A.; TCHACH, Hungwon. Efficacy and Safety of Carbomer-Based Lipid-Containing Artificial Tear Formulations in Patients With Dry Eye Syndrome. **Cornea**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 181-186, fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0000000000000660>.

CIFUENTES, M.; BARRIO-DÍAZ, P. del; VERA-KELLET, C.. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 179, n. 5, p. 1056-1061, 29 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16442>

CORNEC, Divi; DEVAUCHELLE-PENSEC, Valérie; MARIETTE, Xavier; JOUSSE-JOULIN, Sandrine; BERTHELOT, Jean-Marie; PERDRIGER, Aleth; PUÉCHAL, Xavier; GUERN, Véronique Le; SIBILIA, Jean; GOTTENBERG, Jacques-Eric.

Development of the Sjögren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. **Rheumatology**, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 1699-1708, 8 maio 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev114>

CRAIG, Jennifer P.; PURSLOW, Christine; MURPHY, Paul J.; WOLFFSOHN, James S.W.. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. **Contact Lens And Anterior Eye**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 83-87, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.007>.

DOAN, Serge; BREMOND-GIGNAC, Dominique; CHIAMBARETTA, Frédéric. Comparison of the effect of a hyaluronate–trehalose solution to hyaluronate alone on Ocular Surface Disease Index in patients with moderate to severe dry eye disease. **Current Medical Research And Opinion**, [S.L.], v. 34, n. 8, p. 1373-1376, 7 fev. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1434496>.

ESSA, Laika; LAUGHTON, Deborah; WOLFFSOHN, James S.. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? **Contact Lens And Anterior Eye**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 60-68, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2017.07.007>.

FREI, B.; KIM, M. C.; AMES, B. N.. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 87, n. 12, p. 4879-4883, 1 jun. 1990. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.12.4879>.

GALOR, Anat; MOEIN, Hamid-Reza; LEE, Charity; RODRIGUEZ, Adriana; FELIX, Elizabeth R.; SARANTOPOULOS, Konstantinos D.; LEVITT, Roy C.. Neuropathic pain and dry eye. **The Ocular Surface**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 31-44, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.10.001>

GARRETT, Qian; SIMMONS, Peter A.; XU, Shunjiang; VEHIGE, Joseph; ZHAO, Zhenjun; EHRMANN, Klaus; WILLCOX, Mark. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 1559-1565, 1 abr. 2007. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.06-0848>.

GOMES, J A P. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. **British Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 88, n. 6, p. 821-825, 1 jun. 2004. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.027573>.

GONG, Lan; SUN, Xinghuai; MA, Zhizhong; WANG, Qinmei; XU, Xun; CHEN, Xiaoming; SHAO, Yan; YAO, Ke; TANG, Luosheng; GU, Yangshun. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. **British Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 99, n. 7, p. 903-908, 28 jan. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306084>

J, Cejkova. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal

impression cytology. **Histology And Histopathology**, [S.L.], n. 27, p. 1029-1040, ago. 2012. Sercrisma International s.l.. <http://dx.doi.org/10.14670/HH-27.1029>.

JOHNSON, Michael E.; MURPHY, Paul J.; BOULTON, Mike. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. **Graefe'S Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology**, [S.L.], v. 244, n. 1, p. 109-112, 28 jun. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-005-0028-1>.

KAIDO, Minako; KAWASHIMA, Motoko; SHIGENO, Yuta; YAMADA, Yoshiaki; TSUBOTA, Kazuo. Randomized Controlled Study to Investigate the Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium on Corneal Sensitivity in Short Tear Break-Up Time Dry Eye. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 35, n. 5, p. 697-706, 18 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-018-0685-1>.

KAWAKITA, Tetsuya; UCHINO, Miki; FUKAGAWA, Kazumi; YOSHINO, Kenichi; SHIMAZAKI, Seika; TODA, Ikuko; TANAKA, Mari; ARAI, Hiroyuki; SAKATANI, Keiko; HATA, Seiichiro. Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of 1%D-3-Hydroxybutyrate eye drops for Dry Eye Disease. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 327-345, 11 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep20855>.

KEDOR, Claudia; ZERNICKE, Jan; HAGEMANN, Anja; GAMBOA, Lorena Martinez; CALLHOFF, Johanna; BURMESTER, Gerd-Rüdiger; FEIST, Eugen. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjögren's syndrome. **Clinical Rheumatology**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 2203-2210, 28 jul. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3360-4>

LABETOULLE, M.; BAUDOUIN, C.. From pathogenic considerations to a simplified decision-making schema in dry eye disease. **Journal Français D'Ophtalmologie**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 543-547, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2013.03.005>.

LABETOULLE, M; CHIAMBARETTA, F; A SHIRLAW,; LEABACK, R; BAUDOUIN, C. Osmoprotectants, carboxymethylcellulose and hyaluronic acid multi-ingredient eye drop: a randomised controlled trial in moderate to severe dry eye. **Eye**, [S.L.], v. 31, n. 10, p. 1409-1416, 28 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.73>.

LABETOULLE, Marc. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). **The Ocular Surface**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 75-92, abr. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2).

LABETOULLE, Marc; MESSMER, Elisabeth M; PISELLA, Pierre-Jean; OGUNDELE, Abayomi; BAUDOUIN, Christophe. Safety and efficacy of a hydroxypropyl guar/polyethylene glycol/propylene glycol-based lubricant eye-drop in patients with dry eye. **British Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 101, n. 4, p. 487-492, 15 jul. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308608>.

LAMBIASE, Alessandro; SULLIVAN, Benjamin D.; SCHMIDT, Tannin A.; SULLIVAN, David A.; JAY, Gregory D.; TRUITT, Edward R.; BRUSCOLINI, Alice; SACCHETTI, Marta; MANTELLI, Flavio. 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**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 77-87, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2016.08.004>.

LAROSA, Alberto López-De; PINTO-FRAGA, José; ARAUZO, Francisco Blázquez; RODRÍGUEZ, Rubén Urbano; GONZÁLEZ-GARCÍA, María J.. Safety and Efficacy of an Artificial Tear Containing 0.3% Hyaluronic Acid in the Management of Moderate-to-Severe Dry Eye Disease. **Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 383-388, nov. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icl.0000000000000284>.

LEE, Ji Hwan; AHN, Hyun Suk; KIM, Eung Kweon; KIM, Tae-Im. Efficacy of Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose in Treating Mild to Moderate Dry Eye Disease. **Cornea**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 175-179, fev. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0b013e3181e9adcc>.

Li J, Roubex C, Wang Y, et al. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Mol Vis* 2012;18:317-29.

LIESEGANG, Thomas J.. Viscoelastic substances in ophthalmology. **Survey Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 268-293, jan. 1990. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257\(90\)90027-s](http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257(90)90027-s).

LIN, Pei-yu; TSAI, Su-ying; CHENG, Ching-yu; LIU, Jorn-hon; CHOU, Pesus; HSU, Wen-ming. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan. *Ophthalmology*, [s.l.], v. 110, n. 6, p.1096-1101, jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00262-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00262-8)

LIU, Yuwei; HOU, Zhanqun; YANG, Jia; GAO, Yanxiang. Effects of antioxidants on the stability of β-Carotene in O/W emulsions stabilized by Gum Arabic. **Journal Of Food Science And Technology**, [S.L.], p. 74-78, 3 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13197-014-1380-0>.

M. Inoue, C. Katakami, The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 34 (1993) 2313–2315.

MACRI, Angelo; SCANAROTTI, Chiara; BASSI, Anna Maria; GIUFFRIDA, Sebastiano; SANGALLI, Giorgio; TRAVERSO, Carlo Enrico; IESTER, Michele. 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**, [S.L.], v. 253, n. 3, p. 425-430, 16 nov. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-014-2853-6>.

MARIETTE, Xavier; SEROR, Raphaèle; QUARTUCCIO, Luca; BARON, Gabriel; SALVIN, Sara; FABRIS, Martina; DESMOULINS, Frederic; NOCTURNE, Gaétane; RAVAUD, Philippe; VITA, Salvatore de. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the beliss open-label phase ii study. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 526-531, 17 dez. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203991>

MARNER, Kirsten; MØLLER, Poul Martin; DILLON, Michael; RASK-PEDERSEN, Eva. Viscous carbomer eye drops in patients with dry eyes. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 249-252, 27 maio 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00086.x>.

MARTIN, Eilidh; OLIVER, Katherine M.; PEARCE, E. Ian; TOMLINSON, Alan; SIMMONS, Peter; HAGAN, Suzanne. Effect of tear supplements on signs, symptoms and inflammatory markers in dry eye. **Cytokine**, [S.L.], v. 105, p. 37-44, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.009>.

MATSUO, T.. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. **British Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 85, n. 5, p. 610-612, 1 maio 2001. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.85.5.610>.

MCMONNIES, Charles W.. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes. **Journal Of Optometry**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 5-13, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.06.002>.

MENGHER, L. S.; PANDHER, K. S.; BRON, A. J.; DAVEY, C. C.. Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. **British Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 70, n. 6, p. 442-447, 1 jun. 1986. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.70.6.442>.

MICHAUD, Langis; FORCIER, Pierre. Comparing two different daily disposable lenses for improving discomfort related to contact lens wear. **Contact Lens And Anterior Eye**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 203-209, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2015.11.002>

MIHÁLTZ, Kata; FASCHINGER, Eva Maria; VÉCSEI-MARLOVITS, Pia Veronika. Effects of Lipid- Versus Sodium Hyaluronate-Containing Eye Drops on Optical Quality and Ocular Surface Parameters as a Function of the Meibomian Gland Dropout Rate. **Cornea**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 886-892, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0000000000001523>.

MOORE, Quianta L.; PAIVA, Cintia S. de; PFLUGFELDER, Stephen C.. Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease. **American Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 160, n. 1, p. 135-142, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.008>.

NAKAMURA, Masatsugu; HIKIDA, Mitsushi; NAKANO, Tsutomu; ITO, Susumu; HAMANO, Takashi; KINOSHITA, Shigeru. Characterization of Water Retentive Properties of Hyaluronan. **Cornea**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 433-436, set. 1993. Ovid

Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00003226-199309000-00010>.

NISHIDA, Teruo; NAKAMURA, Masatsugu; MISHIMA, Hiroshi; OTORI, Toshifumi. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. **Experimental Eye Research**, [S.L.], v. 53, n. 6, p. 753-758, dez. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835\(91\)90110-z](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835(91)90110-z).

PARK, Yuli; SONG, Jong Suk; CHOI, Chul Young; YOON, Kyung Chul; LEE, Hyung Keun; KIM, Hyun Seung. A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 66-72, mar. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2016.0086>.

PEPPAS, Nikolaos A.; BURI, Pierre A.. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. **Journal Of Controlled Release**, [S.L.], v. 2, p. 257-275, nov. 1985. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90050-1](http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659(85)90050-1).

PÉREZ-BALBUENA, Ana L.; OCHOA-TABARES, Juan C.; BELALCAZAR-REY, Sandra; URZŏA-SALINAS, Cristian; SAUCEDO-RODRÍGUEZ, Laura R.; VELASCO-RAMOS, Regina; SUÁREZ-SÁNCHEZ, Raúl G.; RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ, Adolfo D.; OREGÓN-MIRANDA, Aldo A.. 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**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 327-345, 20 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0343-9>

PETRI, Denise F. S.. Xanthan gum: a versatile biopolymer for biomedical and technological applications. **Journal Of Applied Polymer Science**, [S.L.], v. 132, n. 23, p. 132-133, 16 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/app.42035>.

PEZZOTTA, S; FANTE, C del; SCUDELLER, L; ROSSI, G C; PEROTTI, C; BIANCHI, P e; ANTONIAZZI, E. Long-term safety and efficacy of autologous platelet lysate drops for treatment of ocular GvHD. **Bone Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 101-106, 5 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2016.221>

PINTO-FRAGA, José; LAROSA, Alberto López-De; ARAUZO, Francisco Blázquez; RODRÍGUEZ, Rubén Urbano; GONZÁLEZ-GARCÍA, María J.. Efficacy and Safety of 0.2% Hyaluronic Acid in the Management of Dry Eye Disease. **Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 57-63, jan. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icl.0000000000000236>.

POSTORINO, Elisa I.; RANIA, Laura; ARAGONA, Emanuela; MANNUCCI, Carmen; ALIBRANDI, Angela; CALAPAI, Gioacchino; PUZZOLO, Domenico; ARAGONA, Pasquale. Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. **European Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 25-31, jan. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001011>.

POSTORINO, Elisa Imelde; ARAGONA, Pasquale; RANIA, Laura; SPINELLA, Rosaria; PUZZOLO, Domenico; MICALI, Antonio; MAZZA, Anna Maria Livia; PAPA, Vincenzo. Changes in conjunctival epithelial cells after treatment with 0.2% xanthan gum eye drops in mild-moderate dry eye. **European Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 439-445, 11 mar. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1120672119833278>.

RAH, Marjorie J.. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. **Optometry - Journal Of The American Optometric Association**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 38-43, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.optm.2010.08.003>.

RIEGER, G.. Lipid-Containing Eye Drops: a step closer to natural tears. **Ophthalmologica**, [S.L.], v. 201, n. 4, p. 206-212, 1990. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000310154>.

ROBERT, Pierre-Yves; COCHENER, Béatrice; AMRANE, Mourad; ISMAIL, Dahlia; GARRIGUE, Jean-Sébastien; PISELLA, Pierre-Jean; BAUDOUIN, Christophe. Efficacy and Safety of a Cationic Emulsion in the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease: a randomized controlled study. **European Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 546-555, 8 mar. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000830>.

SAFARZADEH, Masoud; AZIZZADEH, Parvin; AKBARSHAHI, Pedram. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops. **Journal Of Optometry**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 258-264, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.11.002>.

SCHMIDL, Doreen; SCHMETTERER, Leopold; WITKOWSKA, Katarzyna J.; UNTERHUBER, Angelika; SANTOS, Valentin Aranha dos; KAYA, Semira; NEPP, Johannes; BAAR, Carina; ROSNER, Peter; WERKMEISTER, René M.. Tear Film Thickness After Treatment With Artificial Tears in Patients With Moderate Dry Eye Disease. **Cornea**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 421-426, abr. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0000000000000358>.

SCHMIDL, Doreen; WERKMEISTER, René; KAYA, Semira; UNTERHUBER, Angelika; WITKOWSKA, Katarzyna J.; BAUMGARTNER, Renate; HÖLLER, Sonja; O'ROURKE, Maria; PETERSON, Ward; WOLTER, Annika. A Controlled, Randomized Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Chitosan-N-Acetylcysteine for the Treatment of Dry Eye Syndrome. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 375-382, jun. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2016.0123>.

SHARMA, Anushree; HINDMAN, Holly B.. Aging: a predisposition to dry eyes. **Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 2014, p. 1-8, 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781683>.

STANKOVIC-BABIC, Gordana; ZLATANOVIC, Gordana; DJORDJEVIC-JOCIC, Jasmina; CEKIC, Sonja; VUJANOVIC, Milena. Therapeutical approach to dry eye syndrome. **Medicinski Pregled**, [S.L.], v. 63, n. 11-12, p. 793-800, 2010. National Library of Serbia. <http://dx.doi.org/10.2298/mpns1012793s>.

STOCKER, R.; BOWRY, V. W.; FREI, B.. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 88, n. 5, p. 1646-1650, 1 mar. 1991. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.5.1646>.

STOLZ, John; LUYCKX; BAUDOUIN, Christophe. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. **Clinical Ophthalmology**, [S.L.], p. 577-585, maio 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/opth.s18827>.

SULLIVAN, Benjamin D.; CREWS, Leslie A.; MESSMER, Elisabeth M.; FOULKS, Gary N.; NICHOLS, Kelly K.; BAENNINGER, Philipp; GEERLING, Gerd; FIGUEIREDO, Francisco; LEMP, Michael A.. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. **Acta Ophthalmologica**, [S.L.], v. 92, n. 2, p. 161-166, 28 dez. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aos.12012>.

SZEGEDI, Stephan; SCHESCHY, Ulrike; SCHMIDL, Doreen; SANTOS, Valentin Aranha dos; STEGMANN, Hannes; ADZHEMIAN, Narine; FONDI, Klemens; BATA, Ahmed M.; WERKMEISTER, René M.; COUDERC, Chantal. Effect of Single Instillation of Two Hyaluronic Acid-Based Topical Lubricants on Tear Film Thickness in Patients with Dry Eye Syndrome. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 34, n. 9, p. 605-611, nov. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2018.0069>.

WILLIAMSON, Jennifer F.; HUYNH, Kyle; WEAVER, Mark A.; DAVIS, Richard M.. Perceptions of Dry Eye Disease Management in Current Clinical Practice. **Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 111-115, mar. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icl.0000000000000020>.