

Olho Seco: Abordagem Terapêutica

Andreia Soares Barroso¹; Luis Torrão²

¹Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²Assistente Hospitalar do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João

RESUMO

Introdução: O olho seco é uma doença multifatorial onde há inflamação da superfície ocular e aumento da osmolaridade do filme lacrimal, podendo ser classificada com base na etiologia, mecanismos e estadio da doença. É uma doença comum que afeta principalmente o sexo feminino e acarreta elevada morbidade, sobretudo nas formas graves da doença.

Objetivo: O objetivo principal deste trabalho consiste numa revisão bibliográfica das modalidades terapêuticas, de forma a identificar qual o tratamento mais eficaz consoante o estadio da doença.

Métodos: Efetuou-se uma revisão de artigos publicados na literatura científica, após seleção criteriosa na PubMed e UpToDate.

Resultados: A história clínica é fundamental para o diagnóstico, assim como outros testes que avaliam a superfície ocular e a estabilidade do filme lacrimal. As lágrimas artificiais são o tratamento de primeira linha para olho seco ligeiro a moderado. A higiene palpebral é útil no olho seco por perda evaporativa, mas para estados hipossecretores graves prefere-se uma terapia de conservação de lágrimas. O tratamento anti-inflamatório mostrou benefício terapêutico em todos os estadios da doença, por isso é considerado indispensável ao tratamento. O consumo de ácidos gordos ómega-3 é aconselhável, principalmente em doentes com disfunção meibomiana associada.

Conclusões: O tratamento é altamente variável, desde a suplementação única com lágrimas artificiais até a um algoritmo terapêutico complexo. Atualmente várias questões permanecem em aberto quanto à toxicidade a longo prazo e efetividade de alguns regimes terapêuticos. No futuro, a biologia molecular e a genética poderão oferecer um melhor entendimento fisiopatológico da doença, o que ajudará na tomada de decisão clínica.

Palavras-chave: Olho seco, classificação, epidemiologia, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Background: Dry eye is a multifactorial disease where there is inflammation of the ocular surface and increased osmolarity of the tear film, and it can be classified based on its etiology, mechanisms and stage of the disease. It is a common disease that affects women more frequently and causes high morbidity, especially in the severe forms of the disease.

Objective: The purpose of this work is a bibliographical review of the therapeutic modalities used in the treatment of dry eye to identify which treatment is most effective according to the stage of the disease.

Methods: A review of articles published in the scientific literature was carried out after careful selection in Pubmed and UpToDate.

Results: Clinical history is critical for diagnosis, as well as other tests that evaluate the ocular surface and the stability of the tear film. Artificial tears are the first-line treatment for mild to moderate dry eye. The eyelid hygiene is useful in the dry eye due to evaporative loss, but in severe hyposecretory states a tear conservation therapy is preferred. The anti-inflammatory treatment showed therapeutic benefit in all stages of the disease, so it is considered indispensable to the treatment. The consumption of omega-3 fatty acids is advisable, especially in patients with associated meibomian dysfunction.

Conclusions: The treatment is highly variable, ranging from single supplementation with artificial tears to complex therapeutic algorithm. Currently, several issues remain open regarding long-term toxicity and effectiveness of some therapeutic regimens. In the future, molecular biology and genetics may offer a better pathophysiological understanding of the disease, which will help in clinical decision making.

Keywords: Dry eye, classification, epidemiology, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

De acordo com a definição Dry Eye WorkShop (DEWS), a síndrome do olho seco, também conhecida como doença do olho seco, olho seco ou queratoconjuntivite seca (KCS) é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em desconforto ocular, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com possíveis danos à superfície ocular¹. Paralelamente, existe um aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular^{2,3}.

É uma doença comum que afeta principalmente o sexo feminino e acarreta elevada morbidade, principalmente nas formas graves da doença. Nos Estados Unidos estima-se que esta condição afete cerca de 3 230 000 mulheres e 1 680 000

homens com idade superior a 50 anos⁴. Existem poucos estudos que comparem as formas de aparecimento desta doença entre as diferentes etnias, mas estima-se que a frequência do diagnóstico clínico de olho seco seja maior em populações hispânicas e asiáticas do que em caucasianas¹. A prevalência da doença pode chegar a 33% em algumas regiões, sendo que 5-10% têm doença moderada a grave⁵. A incidência do diagnóstico clínico varia consideravelmente entre populações, de acordo com os diferentes critérios usados, embora haja concordância nos principais fatores de risco identificados a partir de estudos de população.

A superfície ocular saudável constitui uma unidade funcional composta por diversas estruturas interligadas em termos anatómicos, de composição e de função fisiológica.

Estas estruturas incluem o filme lacrimal, glândulas lacrimais e acessórias, sistema de drenagem nasolacrimal, conjuntivas bulbar e tarsal, pálpebras e nervos cranianos V e VII. Basta que apenas uma destas estruturas esteja anormal ou a funcionar de forma incorreta para que todo o sistema seja comprometido, podendo culminar em doença do olho seco¹.

A superfície ocular requer um filme lacrimal dinâmico e estável para combater diariamente as agressões ambientais e imunológicas. Durante décadas, acreditou-se que o filme lacrimal consistia em três camadas distintas: uma lipídica anterior que protegia da evaporação; um componente aquoso que continha a maior parte do volume do filme lacrimal e uma camada de mucinas que proporcionava lubrificação dos epitélios da conjuntiva e córnea. Entretanto, surgiu um modelo que consiste num gel de glicocalice aquoso-mucínico, o qual corresponde à maior parte do volume do filme lacrimal, com uma camada lipídica externa protetora que evita a evaporação da lágrima, sendo atualmente o modelo mais aceite para a estrutura do filme lacrimal⁶.

Os principais sintomas de olho seco, sendo estes responsáveis pela elevada morbidade da doença, são a sensação de corpo estranho, irritação ocular, ardor, hiperemia, prurido, fotofobia, visão embaçada e lacrimação excessiva (hipersecreção reflexa). Cada um dos sintomas deve ser quantificado no questionário de Índice de Doença da Superfície Ocular (OSDI), numa escala que varia de 1 a 4, por ordem crescente de gravidade.

Estes sintomas são, muitas vezes, exacerbados em ambientes secos, espaços com fumo, locais com aquecimento interno, ventiladores, leitura excessiva ou pelo uso do computador. Como os sintomas têm grande influência na qualidade de vida, a maioria dos doentes, muito antes do diagnóstico, já evita os eventos precipitantes acima listados. Como expectável, os sintomas são mais pronunciados ao fim do dia.

As complicações major da doença incluem queratite, úlcera corneana, neovascularização ou até mesmo perfuração da córnea.

De acordo com o "Dry Eye Workshop" (DEWS), a classificação de olho seco é dividida em três partes baseadas na etiologia, mecanismos e estadios da doença. Segundo a etiologia, distinguem-se duas principais categorias: olho seco por deficiência aquosa e olho seco por evaporação, não sendo mutuamente exclusivas⁷. O olho seco que ocorre por perda evaporativa secundária à disfunção da glândula meibomiana é

a causa mais comum da doença: 86% dos doentes com olho seco têm sinais de disfunção da glândula meibomiana¹.

No olho seco por deficiência aquosa, como o próprio nome indica, há uma produção insuficiente de lágrimas. Na base deste défice estão múltiplas causas, entre as quais, Síndrome de Sjögren e não associadas ao Síndrome de Sjögren como, por exemplo, deficiência da glândula lacrimal, obstrução do ducto lacrimal e uso de medicamentos sistémicos¹.

Existem duas formas de síndrome de Sjögren: na primária existe frequentemente xerostomia, presença de autoanticorpos e biópsia de glândulas salivares minor positiva; na secundária existem características de Síndrome de Sjögren primária associadas a outra doença autoimune do tecido conjuntivo como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, poliartrite nodosa, púrpura trombocitopénica idiopática, pneumonite intersticial linfocítica, granulomatose de Wegener, esclerose sistémica, nefrite intersticial, cirrose biliar primária, entre outras⁸.

Na deficiência aquosa associada à síndrome de Sjögren ocorre infiltração de células T ativadas que destroem as células acinares e ductais da glândula lacrimal e que, por seu turno, diminuem a secreção lacrimal. O processo inflamatório nas glândulas lacrimais leva à expressão de autoantígenos na superfície das células epiteliais (fodrin, Ro e La) e recrutamento de células CD-4 e CD-8 tecido-específicas. Paralelamente, existe um bloqueio neuro-secretor dirigido a recetores muscarínicos presentes nas glândulas lacrimais (M3R), o que leva a maiores défices na secreção lacrimal⁹. Com a diminuição da produção lacrimal há um aumento de osmolaridade da lágrima, chegando mesmo a um estado de hiperosmolaridade das células epiteliais da superfície ocular, o que desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios que envolvem MAPquinases (Proteinoquinase Ativada por Mitógenos), NFkB (Fator Nuclear de Cadeia Leve Kappa potenciador de células ativadas B), citocinas inflamatórias (Interleucina-1 α , Interleucina- β), TNF (Fator de Necrose Tumoral) e metaloproteínases de matriz extracelular (MMP)¹⁰. Apesar dos diferentes processos patogénicos, o olho seco é caracterizado por um denominador comum de inflamação da superfície ocular que culmina em danos celulares e num ciclo de deterioração autoperpetuante. Conclui-se, portanto, que a inflamação da superfície ocular pode ser tanto causa como consequência do olho seco: por um lado, a disfunção das glândulas lacrimais altera a composição da lágrima, resultando num estado de hiperosmolaridade e produção de mediadores inflamatórios, os quais propiciam a

disfunção das glândulas secretoras. Por outro lado, o processo inflamatório pode também ser desencadeado por stress irritativo crónico, por exemplo, através do uso de lentes de contacto e doenças sistémicas autoimunes. É por este motivo que a interrupção desta cascata inflamatória é uma tática fundamental para prevenir cicatrizes e danos na superfície ocular¹¹.

Os agentes que desencadeiam reações autoimunes ainda não estão totalmente esclarecidos, mas existem fatores de risco identificados, tais como, perfil genético (alta prevalência de HLA-B8), deficiência de hormonas sexuais (androgénios e estrogénios), exposição a agentes ambientais (desde infeções víricas até à poluição ambiental) e deficiência de ómega-3 e vitamina D. Sendo assim, estudos realizados neste âmbito com vista à otimização do tratamento são bastante úteis, como poderemos ver adiante^{12,13}.

Na deficiência aquosa não associada à síndrome de Sjögren existe disfunção lacrimal na ausência de manifestações sistémicas de doença autoimune. Está associada principalmente a mulheres em pós-menopausa, grávidas, mulheres que estão a tomar contraceptivos orais ou que estão em terapêutica de substituição hormonal. O denominador comum é uma diminuição nos níveis de androgénios, os quais exibem tropismo para as glândulas lacrimal e meibomiana. Os androgénios exercem uma potente atividade anti-inflamatória através da produção de TGF- β e, desta forma, suprimem a infiltração linfocítica¹.

As deficiências primárias das glândulas lacrimais que podem prejudicar a produção aquosa incluem a forma idiopática, olho seco relacionado com a idade, alacrimia congénita (síndrome Riley-Day) e disautonomia familiar. As deficiências secundárias podem ocorrer devido a infiltração inflamatória da glândula lacrimal, como, por exemplo, na sarcoidose e amiloidose; doença do enxerto-hospedeiro, que ocorre geralmente após transplante de células-tronco hematopoiéticas; desnervação parassimpática e ablação da glândula lacrimal. A disfunção lacrimal também poderá ocorrer por obstrução dos ductos da glândula lacrimal (tracoma, penfigoide cicatricial, eritema multifórmico, queimaduras químicas ou térmicas), por hiposecreção secundária a queratites neurotrófica e herpética, LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis), uso crónico de lentes de contacto e ainda por medicação sistémica como anti-histamínicos, beta bloqueadores, contraceptivos orais, anticolinérgicos, entre outros¹⁴.

A perda evaporativa pode ocorrer quer por fatores intrínsecos (disfunção das glândulas de Meibómio, fenda palpebral ampla, baixa frequência do pestanejar e medicação sistémica), quer por fatores extrínsecos (deficiência de vitamina A, medicação tópica, uso de lentes de contacto e doenças da superfície ocular como, por exemplo, a conjuntivite alérgica)¹⁵⁻¹⁸. Dentro dos fatores intrínsecos, a causa mais frequente de olho seco é a disfunção das glândulas de Meibómio¹⁹, que pode ser dividida em quatro subtipos: hipersecretora, hipossecretora, obstrutiva simples e obstrutiva cicatricial²⁰.

O olho seco que ocorre por perda evaporativa também poderá ocorrer por baixa frequência do pestanejar, que pode ser causado por fenómenos fisiológicos, durante a execução de tarefas que requerem concentração, por exemplo, utilizar o computador ou o microscópio, mas também poderá ser causada por doenças extrapiramidais como a doença de Parkinson.

Uma fenda palpebral ampla, que é uma possível consequência de craniossinostose, exoftalmia, paralisia de Bell, ectrópio ou coloboma palpebral, poderá resultar numa maior perda evaporativa¹.

Em relação aos fatores extrínsecos, a deficiência de vitamina A afigura-se como uma causa importante de olho seco nos países em desenvolvimento, podendo causar distúrbios no desenvolvimento das células calciformes e danos nas células acinares das glândulas lacrimais, resultando numa maior perda evaporativa. A medicação tópica, o uso de lentes de contacto e as doenças da superfície ocular também poderão causar olho seco, uma vez que danificam as células epiteliais da superfície ocular¹.

A classificação da doença com base nos mecanismos que a envolvem inclui a hiperosmolaridade da lágrima e a instabilidade do filme lacrimal.

A gravidade de olho seco é habitualmente expressa numa escala de 1 (leve) a 4 (grave) que classifica os sintomas, sinais característicos e testes adicionais que conferem objetividade ao diagnóstico.

Relativamente ao diagnóstico, a história clínica é fundamental, assim como outros testes que avaliam a estabilidade do filme lacrimal, superfície ocular e produção/evaporação de lágrima. É importante fazer a distinção entre o olho seco, infeções e alergias, que podem apresentar clínicas muito semelhantes, mas que requerem tratamentos diferentes.

Na avaliação inicial é importante pesquisar sinais de doença, condições relacionadas com exacerbações (por exemplo, viagens aéreas, humidade reduzida, esforço visual prolongado e uso de computador) e duração dos sintomas. É aconselhável questionar acerca da medicação habitual e uso de lentes de contato. De igual forma, é relevante saber o histórico cirúrgico ocular (por exemplo, se tem antecedentes de queratoplastia), distúrbios da superfície ocular (aniridia, doença do enxerto versus hospedeiro), cirurgia palpebral prévia (correção de ptose, blefaroplastia, reparação de entrópio/ectrópio) e/ou história de paralisia de Bell.

O exame físico inicial passa por aferição da acuidade visual, observação da pele, pálpebras (encerramento incompleto/mau posicionamento, pestanejo incompleto/infrequente, flacidez, eritema, secreções ou depósitos anómalos, entrópio, ectrópio), anexos (aumento das glândulas lacrimais), proptose, função dos nervos cranianos (nervos cranianos V e VII) e mãos (deformidades articulares características de artrite reumatoide, fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueais).

Existem três testes que normalmente são usados para confirmar olho seco:

O Teste de Schirmer, que avalia a produção de lágrimas, através da colocação de um pequeno papel de filtro estéril no terço lateral da pálpebra inferior, medindo-se o grau de humedecimento: humedecer o papel de filtro menos de 5 mm em cinco minutos é considerado anormal²¹;

O Teste de Rosa-Bengala mancha áreas de tecidos desvitalizados, conseguindo, por isso, identificar danos nas células conjuntivais e nas células epiteliais da córnea²²;

- O Tempo de Rutura da Lágrima é um teste que, através da instilação de fluoresceína, permite analisar o grau de proteção da superfície ocular conferido pela lágrima. O paciente não deve pestanejar enquanto é feita a contagem dos segundos até à rutura do filme lacrimal, a partir do qual o epitélio da córnea ficará exposto ao ar. Quanto mais instável for o filme lacrimal, menor o tempo de rutura. Comparativamente ao teste de Schirmer, o Tempo de Rutura da Lágrima exhibe uma melhor correlação com a gravidade dos sintomas oculares e doenças do epitélio corneano²³.

Adicionalmente, com o propósito de despistar Síndrome de Sjögren poderão ser utilizados testes laboratoriais para identificação de autoanticorpos (FR, FAN, SS-A e SS-B) e realizar biópsias das glândulas salivares menor e lacrimais, no

entanto estes testes têm valor limitado dado o valor preditivo baixo dos autoanticorpos e ao carácter invasivo das biópsias²⁴.

Relativamente ao tratamento, é fundamental primeiro investir na própria educação do doente, uma vez que se trata de uma condição crónica. Sendo assim, dever-se-á fornecer instruções específicas para os regimes de tratamento, perceber as expectativas quanto à efetividade da conduta, reavaliar periodicamente a fidelidade do paciente ao tratamento e a sua compreensão sobre a doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Efetuiu-se uma revisão de artigos publicados na literatura científica, após seleção criteriosa na PubMed e UpToDate. As palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram “dry eye” e “treatment”, tendo sido obtidos um total de 100 artigos. Limitou-se a pesquisa de artigos publicados nos últimos 10 anos, em revistas de oftalmologia, escritos nas línguas portuguesa e inglesa. Posteriormente, os artigos foram selecionados com base na pertinência do tema.

A pesquisa inclui, também, artigos das referências bibliográficas dos estudos analisados.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TRATAMENTO

O objetivo do tratamento do olho seco é melhorar os sintomas e os sinais da superfície ocular, pelo que a escolha do tratamento deve considerar a etiologia, os mecanismos e a gravidade da doença. Sendo assim, a determinação do plano de tratamento ideal para os doentes com olho seco envolve um complexo processo de tomada de decisões.

SUPLEMENTAÇÃO LACRIMAL: LUBRIFICANTES

As lágrimas artificiais são consideradas um tratamento de primeira linha para olho seco, porque aumentam o volume lacrimal, minimizando a sensação de secura do olho, e ao mesmo tempo lubrificam a superfície ocular.

Pelas razões descritas, proporcionam alívio temporário dos sintomas de irritação ocular em muitas situações de olho seco. Há uma vasta gama de lágrimas artificiais comercializadas que contêm diversos agentes que aumentam a viscosidade, lubrificação e o Tempo de Rutura da Lágrima, pelo que uma escolha adaptada às necessidades do doente constitui uma pedra angular do tratamento de olho seco. Estão disponíveis desde formulações que contêm eletrólitos ou iões (potássio e bicarbonato) presentes nas lágrimas normais até formulações que contêm um componente lipídico (óleo de rícino) que retardam a evaporação das lágrimas e previnem a entrada de lípidos provenientes da pele que são irritativos para o olho⁶. Recentemente, um estudo comparou a segurança e eficácia de uma nova emulsão catiónica (CE) com uma formulação de álcool polivinílico e povidona (PVA-P), concluindo que, em pacientes com olho seco leve a moderado, esta nova forma de tratamento (CE), além das suas propriedades hidratantes e lubrificantes, também ajuda a estabilizar o filme lacrimal devido ao seu componente oleoso²⁵.

A maioria dos doentes pode utilizar as lágrimas artificiais, mas é de importância máxima alertar estas pessoas que devem estar preparadas para antecipar as suas necessidades: se souberem à priori que irão estar sujeitas a fatores ambientais adversos devem usar regradamente a lágrima artificial antes de terem sintomas, porque quando surgem os sintomas já existem lesões na superfície ocular.

Em teoria, a lágrima artificial ideal deveria ser isenta de conservantes, já que estes poderão ter um papel importante na exacerbação de sintomas em doentes com olho seco e prejudicam tanto a córnea como a conjuntiva²⁶. Diversos estudos têm demonstrado que o conservante cloreto de benzalconio (BAC) atua na superfície ocular como citotóxico, pró-apoptótico e pró-inflamatório, diminuindo a viabilidade celular e estimulando a expressão de citocinas inflamatórias. Os doentes com deficiência aquosa lacrimal são particularmente suscetíveis aos efeitos tóxicos do BAC, em virtude da redução do volume lacrimal, assim como da sua clearance⁶. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por estes efeitos deletérios proporcionados pelo BAC relacionam-se com a instabilidade do filme lacrimal, inflamação da superfície ocular e dano epitelial. Este risco ainda é maior com a oclusão do ponto lacrimal²⁷.

OCCLUSÃO DE PONTO LACRIMAL

Os doentes com deficiência aquosa lacrimal beneficiam da terapêutica com oclusão do ponto lacrimal, porque é um método que conserva as lágrimas produzidas de forma endógena ou as lágrimas artificiais instiladas, reduzindo a dependência de lágrimas artificiais⁶. O seu uso tem sido associado a melhoria dos sintomas em doentes com baixo volume lacrimal associado ao Síndrome de Sjögren, à queratite neurotrófica, diabética e filamentar, intolerância às lentes de contacto, doença de Stevens-Johnson, tracoma severo ou LASIK²⁸.

Esta oclusão pode ser alcançada através de várias formas: por plugs, através de cauterização ou de forma cirúrgica^{29,30}. Os plugs são utilizados com maior frequência pelo facto de serem um procedimento reversível e feito em ambulatório³¹.

Existem diferentes plugs em relação aos tipos de materiais usados, sendo que os mais comuns são os de silicone, que apesar de ser um material inerte, pode causar sensação de corpo estranho³¹. Já os plugs termosensíveis são feitos com material acrílico hidrofóbico, que se apresenta de forma sólida à temperatura ambiente e que se torna um gel maleável em contato com a temperatura do corpo humano, tendo esta vantagem face ao primeiro³². A remoção do plug é realizada através de irrigação da via lacrimal de drenagem com soro fisiológico.

O uso de plugs está contraindicado em casos de alergia aos materiais usados, ectrópio puntal, obstrução pré-existente do ducto nasolacrimal e infeção aguda/crónica do canalículo lacrimal ou saco lacrimal. Estudos sugerem que este método pode exacerbar uma inflamação pré-existente, já que mantém os componentes inflamatórios em contacto com o olho durante mais tempo. Sendo assim torna-se necessário resolver a inflamação primeiro e só depois proceder à oclusão do ponto lacrimal³³.

As principais complicações deste método são a migração interna canalicular, extração espontânea do plug, infeção e formação de granulomas piogénicos. Por outro lado, a remoção dos plugs pode ser de tal forma difícil que eventualmente pode haver necessidade de intervir cirurgicamente no sistema ductal nasolacrimal^{34,35}. Um estudo realizado em pessoas com normal produção de lágrimas, a oclusão do ponto lacrimal, que conserva eficazmente as lágrimas produzidas ou instiladas, resultou num decréscimo da produção lacrimal endógena logo após duas semanas da inserção do plug³⁶, o que apoia a ideia de existir feedback negativo na glândula lacrimal³⁷.

TRATAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO

Vários estudos têm demonstrado que o tratamento dirigido à inflamação ocular melhora significativamente os sinais e sintomas de olho seco³⁸⁻⁴⁴.

Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos são a modalidade de tratamento mais efetiva no combate à inflamação ocular, que é transversal às diferentes formas de olho seco⁶.

Embora os mecanismos que expliquem a alta eficácia dos corticosteroides tópicos ainda não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que reduzem as lipocortinas, que são proteínas que inibem a fosfolipase A2. Estas proteínas controlam a biossíntese de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, através da inibição da libertação de ácido araquidônico, que consiste no seu precursor comum⁴⁵. Para além de inibirem a resposta inflamatória, os corticosteroides são eficazes ao impedir a deposição de colagénio e fibrina, dilatação capilar, proliferação capilar, migração de leucócitos, proliferação de fibroblastos e formação de tecido cicatricial associados ao processo inflamatório⁴⁶.

A escolha do corticosteroide deve ser baseada em três características major: tolerância, potência e efeitos adversos. A dexametasona é um corticosteroide muito potente, mas não penetra bem nos tecidos oculares e tem um perfil de efeitos adversos bastante vasto. Em contraste com a dexametasona, a prednisolona não é tão potente, contudo penetra bem nos tecidos oculares. Outros esteroides, como o etabonato de loteprednol e fluorometalona são menos potentes, mas têm melhor perfil de segurança^{47,48}. Os efeitos adversos mais temidos são o aumento da pressão intraocular e a formação de cataratas⁴⁸. Em comparação com a dexametasona e a prednisolona, o loteprednol e a fluorometalona têm taxas inferiores destas complicações^{41,42}.

Uma vez que o risco de infeções bacterianas e fúngicas aumenta com a exposição prolongada aos esteroides, estes normalmente são usados em regime de pulso terapia (2-4 vezes por dia no máximo até quatro semanas)⁶.

Em estudos recentes, os corticosteroides tópicos mostraram resultados promissores no tratamento de olho seco, nomeadamente no que diz respeito ao aumento da densidade de células caliciformes e na redução de células inflamatórias nos tecidos da superfície ocular.^{49,50}

Pacientes com doença do olho seco demonstraram níveis elevados de fator de crescimento neuronal (NGF), marcador de dano epitelial corneano⁵¹, importante em processos inflamatórios associados à patogénese da doença⁵². O tratamento com prednisolona 0,1% comprovou reduzir os níveis elevados de NGF⁵³.

Ciclosporina tópica

A ciclosporina A é um peptídeo que impede a ativação e a translocação nuclear dos fatores de transcrição que são necessários para a produção de citocinas inflamatórias e ativação das células T. A ciclosporina 0.05% ou 1% foi aprovada pela FDA para o tratamento de doenças da superfície ocular que têm uma etiologia inflamatória subjacente⁵⁴. O seu principal efeito clínico é a interrupção da expressão da IL-2 pelas células T CD4⁺, evitando assim a proliferação da célula T⁶. Pensa-se que a redução da inflamação, via inibição da ativação das células T e citocinas inflamatórias na conjuntiva e na glândula lacrimal, seja devida ao aumento da produção lacrimal⁵⁵⁻⁵⁷. Tal como os corticosteroides, a ciclosporina tópica também parece aumentar a densidade das células caliciformes e diminuir a apoptose das células epiteliais⁵⁸. Múltiplos estudos têm demonstrado que a ciclosporina tópica melhora diversos aspetos das doenças da superfície ocular, nomeadamente, a produção lacrimal, acuidade visual e função da glândula meibomiana^{33,56,59}. Inclusivamente, um estudo recente demonstrou que o uso de ciclosporina 0,05% atrasa ou até mesmo previne a progressão da doença em doentes com olho seco correspondente aos níveis de gravidade 2 e 3.⁶⁰

A terapia combinada com ciclosporina A tópica e esteroides tópicos tem sido uma aposta ganha no tratamento do olho seco moderado a grave. Apesar da ciclosporina não ter um efeito anti-inflamatório tão rápido como os corticosteroides, tem menos efeitos adversos e é mais segura para o tratamento a longo prazo. Os principais efeitos adversos decorrentes do uso prolongado de ciclosporina tópica são visão enevoada, ardor ocular e hiperemia conjuntival.⁶

Antagonistas LFA-1

A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) pode estar sobre expressa nos tecidos da córnea e da conjuntiva das pessoas com olho seco. O LFA-1 interage com ICAM-1 para contribuir para a formação de uma sinapse imunológica, resultando em ativação e migração de células

T para os tecidos alvo¹. Lifitegrast é um antagonista da integrina de células T idealizado para mimetizar a ICAM-1, bloqueando assim a interação entre LFA- 1 e ICAM-1. Ao impedir a ligação entre estas duas proteínas de superfície celular consegue inibir a inflamação mediada por células T. Ensaios clínicos demonstraram que a instilação de lifitegrast em colírio 5.0% tem um rápido início de ação e boa eficácia terapêutica, tendo poucos efeitos indesejáveis, quase todos de natureza local⁶¹.

Portanto, uma vez que se trata de uma doença crónica, que requer terapia a longo- prazo, antagonistas LFA-1 afiguram-se como uma boa alternativa terapêutica, dado serem muito bem tolerados⁶².

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Ácidos gordos ómega-3

Os ácidos gordos essenciais são necessários para a saúde e devem ser obtidos a partir da alimentação⁶³. Entre os ácidos essenciais estão os ácidos gordos ómega-6 e ómega-3. Numa dieta típica ocidental, os ácidos gordos ómega-6 são consumidos 20 a 25 vezes mais do que os ácidos gordos ómega-3⁶⁴. Os ácidos gordos ómega-6 são precursores do ácido araquidónico e de mediadores lipídicos pró-inflamatórios, como prostaglandina E2 e leucotrieno B4. Em contraste, certos ácidos gordos ómega-3, como o ácido eicosapentaenóico, inibem a síntese desses mediadores lipídicos e bloqueiam a produção de IL-1 e TNF- α ^{64,65}.

Num ensaio clínico prospetivo controlado por placebo, o ácido linoleico e o ácido gama- linoleico, administrados por via oral duas vezes ao dia, levaram a uma melhoria significativa nos sintomas de irritação ocular⁶⁶.

Sabe-se que a disfunção da glândula de Meibómio (MGD) resulta numa inadequada e disfuncional produção lipídica. Num recente estudo realizado em pacientes com MGD confirmada, o consumo de ácidos gordos ómega-3 foi associado a uma melhoria estatisticamente significativa na osmolaridade lacrimal, níveis índice ómega-3, Tempo de Rutura Lacrimal, diminuição de MMP-9 e melhoria de sintomas avaliados por OSDI¹². Para além disso, há evidências de que a suplementação com ómega-3 exerce efeitos neuroprotetores no plexo corneano sub-basal, os quais estão relacionados com a normalização da osmolaridade lacrimal⁶⁷.

Vitamina A

A vitamina A é um micronutriente essencial à manutenção das funções fisiológicas normais do organismo. Destacam-se as funções ligadas ao ciclo visual, à integridade das membranas biológicas, à manutenção e diferenciação epiteliais, bem como à formação de glicoproteínas, produção de muco e resistência contra as infeções⁶⁸. A vitamina A é armazenada sob a forma de ésteres de retinol e ácidos gordos na glândula lacrimal.

Como expectável, o défice desta vitamina afeta as células epiteliais conjuntivais e corneanas, resultando numa perda de células caliciformes, aumento da queratinização epidérmica e metaplasia pavimentosa das membranas mucosas⁶.

A vitamina A tópica está disponível como solução oftálmica aquosa de palmitato de retinol 0,05% combinada com polissorbato 80 a 1% (emulsificador), podendo ser formulada como suspensão ou pomada, variando a concentração de 0,005 a 0,05%⁶⁹. A vitamina A oral também está disponível na forma de cápsulas ou suplemento líquido oleoso e os regimes de dosagem recomendados para a ingestão diária são variados, dependendo do nível da deficiência⁷⁰.

A suplementação em altas doses pode resultar em hepatotoxicidade, náuseas e vômitos graves, alterações no humor, sonolência, vertigem, delírio, cefaleias, aumento da pressão intracraniana, papiledema, coma e anorexia⁷¹.

HIGIENE PALPEBRAL E APLICAÇÃO DE CALOR

A aplicação de calor e a massagem palpebral são recomendadas como terapia suplementar para doentes com disfunção das glândulas meibomianas, visando suavizar e derreter parcialmente os resíduos lipídicos que as estejam a obstruir^{72,73}.

Sabe-se que a temperatura palpebral influencia significativamente as secreções das glândulas meibomianas⁷⁴. Efetivamente, estes doentes têm uma diferente composição lipídica com pontos de fusão (32° a 35° C) superiores aos indivíduos saudáveis, pelo que existe benefício em utilizar compressas quentes e subsequentemente realizar massagem palpebral^{75,76}.

Recentemente surgiu uma forma de tratamento promissora (LipiFlow) que consiste num dispositivo que

exerce pulsação térmica e estimulação mecânica das pálpebras internas. Em vários estudos houve melhorias significativas na função das glândulas meibomianas, conseguindo-se maior estabilidade do filme lacrimal e, desta forma, diminuir a perda evaporativa⁷⁷⁻⁸⁰.

INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA

A injeção da toxina botulínica no músculo orbicular do olho pode ajudar no controle de blefarospasmo que, muitas vezes, ocorre no olho seco grave⁶³. É feita na pálpebra medial inferior com o intuito de provocar paralisia local do músculo orbicular que conduz à melhoria da lubrificação da superfície ocular⁸¹. Este método também provou reduzir o desconforto ocular em pacientes com síndrome de Sjögren⁸².

AGONISTAS COLINÉRGICOS ORAIS (SECRETAGOGOS)

Os agonistas colinérgicos orais, como a pilocarpina e a cevimelina, podem reduzir os sintomas de xerofthalmia e xerostomia em pacientes com síndrome de Sjögren ao estimularem a secreção glandular⁸³. Os efeitos adversos (visão embaçada e hipersudorese) são mais pronunciados com a cevimelina comparativamente à pilocarpina⁶³.

Em pacientes com síndrome de Sjögren, administração oral de pilocarpina é útil no tratamento de olho seco grave que não responde ao tratamento conservador convencional, uma vez que os pacientes melhoram a sensação de olho seco, dor ocular e o Tempo de Rutura Lacrimal⁸⁴.

ANTIBIOTERAPIA SISTÊMICA

A terapia antimicrobiana empírica deve abranger todos os possíveis agentes patogênicos no contexto da apresentação clínica. As tetraciclina, tais como doxiciclina e minociclina, demonstraram ser eficazes em doentes com disfunção da glândula meibomiana, uma vez que exercem quatro tipos de efeitos: antibacterianos, anti-angiogênicos, anti-inflamatórios e ainda inibem a produção da lipase, diminuindo a produção de

diglicerídeos e ácidos gordos livres (FFA) nas secreções da glândula meibomiana¹. Mesmo em baixas doses, as tetraciclina melhoram a estabilidade do filme lacrimal, produção lacrimal e melhoria de sintomas⁸⁵.

A doxiciclina é um derivado semissintético de ação prolongada que inibe a síntese proteica e, por isso, o crescimento bacteriano. Foram realizados estudos que demonstraram a eficácia da doxiciclina na diminuição da atividade das metaloproteinases da matriz, da produção de interleucina-1 (IL-1) e TNF- α ⁶³. Paralelamente, a doxiciclina também melhora a regularidade da superfície da córnea e a sua função de barreira⁸⁶.

A doxiciclina pode ser preferida em detrimento da minociclina, no que se refere ao perfil dos efeitos adversos.

AZITROMICINA

A azitromicina é um antibiótico de largo espectro da classe dos macrólidos, de semivida longa, e exibe propriedades anti-inflamatórias. Estudos demonstraram que a azitromicina pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e de metaloproteinases da matriz (MMP-1, MMP-3 e MMP-9)⁸⁷⁻⁸⁹. Embora o mecanismo exato da ação anti-inflamatória da azitromicina permaneça incerto, um estudo demonstrou que as suas propriedades anti-inflamatórias suprimiam a atividade pró-

inflamatória através da inibição da ativação NF-K κ , o que resultaria num decréscimo das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8. Da mesma forma, a azitromicina aumenta a produção de IL-10. Uma vez produzida, a IL-10 inibe as citocinas inflamatórias IL-1 e TNF envolvidas na resposta inflamatória da superfície ocular⁸⁷.

Para além dos seus efeitos bacteriostáticos e anti-inflamatórios, a azitromicina também apresenta atividade imunomoduladora, especialmente na presença de infeções microbianas, sendo uma ferramenta útil no tratamento de doenças inflamatórias da superfície ocular⁹⁰.

A irritação ocular ocorre em aproximadamente 1-2% dos pacientes. Outros efeitos adversos oculares (visão embaçada, prurido, secreção ocular, redução da acuidade

visual) e não oculares (inchaço facial, congestão nasal, edema periocular, erupção, sinusite, urticária) poderão ocorrer ainda com menor frequência (<1%)⁶.

TRANSPLANTE DE MEMBRANA AMNIÓTICA

A membrana amniótica apresenta várias propriedades antiaderentes e antibacterianas, previne a apoptose e promove a regeneração do epitélio por facilitar a adesão e migração das células epiteliais basais^{91,92}. Outra propriedade única da membrana amniótica é a de não induzir a rejeição imunológica após o transplante, porque não expressa os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, B ou DR5⁹¹. A melhor indicação do transplante de membrana amniótica está nos casos onde o limbo é normal e existe um defeito epitelial corneano persistente, podendo ser uma alternativa aos casos refratários ao tratamento convencional, antes de se considerar o uso de retalhos conjuntivais ou tarsorrafia⁹³. A eficácia da membrana amniótica criopreservada (CAM) é atribuída ao seu conhecido potente efeito anti-inflamatório¹¹. Aconselha-se a adaptação de lentes de contato terapêuticas para retardar a evolução da doença e diminuir o desconforto da presença da membrana na superfície corneana.

Efetivamente, a membrana amniótica criopreservada é uma terapia promissora para a recuperação da integridade da superfície ocular em doentes com olho seco⁹⁴.

TRANSPLANTE DE GLÂNDULAS SALIVARES

Em pacientes com défices na produção lacrimal, seja na quantidade, na qualidade ou constituição, o quadro clínico manifesta-se por queixas subjetivas de intensidade muito variável, desde irritação ou desconforto ocular até graves lesões da superfície ocular com perda da visão. Com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes pacientes, alguns procedimentos cirúrgicos podem estar indicados, optando-se por um ou por outro de acordo com a gravidade do quadro clínico⁹⁵. Após enxerto de glândulas salivares labiais, existe uma melhoria significativa dos sintomas de olho seco grave, porque a lubrificação da superfície ocular produzida pela secreção salivar é eficaz em grande parte dos casos. Sendo mais

viscosa, essa secreção contribui para diminuir a evaporação, formando uma camada húmida mais duradoura e estável.

Num estudo prospetivo observacional, com o objetivo de realizar um follow-up a longo prazo de doentes com olho seco grave, após transplante de glândula submandibular, verificou-se uma melhoria no controlo da dor e redução da necessidade de instilação de lubrificantes⁹⁶.

A indicação do enxerto deve ser limitada a doentes com xerofalmia grave, com danos na superfície ocular causados pela ausência total da secreção lacrimal, uma vez que este método não é isento de complicações, tais como, ptose palpebral definitiva, infeção hospitalar, entre outras⁹⁷.

SORO AUTÓLOGO E PRGF

Nos casos de resistência ao tratamento convencional, o olho seco grave pode ser tratado com plasma enriquecido com fatores de crescimento (PRGF), obtido a partir do sangue do doente e após processamento laboratorial. É utilizado sob a forma de colírios cuja aplicação se processa habitualmente duas vezes ao dia. A partir de uma colheita, obtém-se geralmente a quantidade de plasma suficiente para um tratamento com a duração de três meses findo o qual uma alta percentagem de doentes deixa de sentir necessidade de recorrer às lágrimas artificiais ou a sua utilização passa a ser esporádica⁹⁸. O seu efeito deve-se à capacidade de regeneração dos tecidos (neste caso o epitélio da córnea), evitando erosões e úlceras, que são a causa do incómodo referido pelos doentes^{99,100}.

ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA POR ETAPAS

O tratamento da síndrome do olho seco é feito conforme a gravidade da doença (graduada de 1 a 4), pelo que as medidas instituídas variam muito desde a educação do paciente até técnicas cirúrgicas complexas.

De acordo com o DEWS, as recomendações são as seguintes:

Nível 1- educação e modificações ambientais/dietéticas

É de extrema importância rever o estilo de vida do paciente e tratar quaisquer fatores causais que sejam

passíveis de tratamento, uma vez que as pessoas com olho seco normalmente apresentam vários fatores que contribuem para esta condição, por exemplo, no que diz respeito ao ver televisão (que deve estar orientada para um nível inferior aos olhos para minimizar a abertura palpebral) e uso de lentes de contacto. Paralelamente, dever-se-á averiguar a adesão terapêutica no caso de existirem doenças crónicas concomitantes e identificar possíveis medicações que estejam na base da etiologia da doença. A educação e modificação alimentar é relevante, sobretudo no que diz respeito ao consumo de ácidos gordos ómega 3.

Pode ser necessário a aplicação de lubrificantes oculares (que contenham suplementação lipídica no caso de doentes com disfunção das glândulas meibomianas), instituição de medidas de higiene palpebral e aplicação de compressas quentes.

Nível 2- Quando as medidas acima descritas são insuficientes ou inadequadas, as seguintes medidas são apropriadas:

Uso de lubrificantes oculares sem conservantes de forma a diminuir a sua toxicidade; Terapia de conservação de lágrimas (oclusão do ponto lacrimal, óculos de câmara de humidade/óculos de proteção);

Tratamentos durante a noite (por exemplo, pomada); Terapias assistidas por dispositivo (por exemplo, LipiFlow);

Terapia de luz pulsátil intensa para disfunção de glândulas meibomianas;

Tratamento médico com antibiótico tópico com ou sem esteroide (se blefarite anterior); corticosteroide tópico de duração limitada; secretagogos tópicos; imunomoduladores não-esteroides tópicos (por exemplo, ciclosporina); antagonistas tópicos de LFA-1 (lifitegrast); macrólido oral ou tetraciclina.

Nível 3- Para olho seco moderado, além dos tratamentos acima referidos, as seguintes medidas são adequadas:

Terapia com secretagogo oral;

Aplicação de colírio de soro autólogo/alogénico;

Lentes de contato terapêuticas.

Nível 4- Para olho seco severo, dever-se-á acrescentar:

Agentes anti-inflamatórios sistémicos;

Tratamento cirúrgico (correção de anomalias estruturais ou funcionais palpebrais, oclusão permanente do ponto lacrimal, tarsorrafia, enxerto de membrana mucosa, transplante de membrana amniótica e de glândula salivar).

CONCLUSÃO

Por se tratar de uma condição que envolve muitas variáveis, indiscutivelmente, a melhor maneira de otimizar a terapêutica é individualizar o doente e garantir que é feita uma abordagem multidisciplinar.

Uma vez que se trata de uma doença crónica e o tratamento pode demorar até surtir efeito, torna-se fundamental investir na educação do próprio doente e na evicção de fatores agravantes como, por exemplo, espaços com fumo, ambientes secos ou locais com ar condicionado.

Os consensos mais recentes têm colaborado no sentido de uniformizar os critérios diagnósticos, mas várias questões permanecem em aberto, nomeadamente no que diz respeito aos fatores etiológicos e fisiopatológicos envolvidos na doença. Por outro lado, ainda existem poucos ensaios clínicos randomizados controlados que comparem a toxicidade a longo prazo e os resultados funcionais entre os diferentes regimes terapêuticos.

No futuro, a biologia molecular e a genética podem oferecer um melhor entendimento fisiopatológico da doença, o que ajudará na tomada de decisão clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Foster CS, Yuksel E, Anzaar F, Ekong A. Dry Eye Disease (Keratoconjunctivitis Sicca) Treatment & Management. 2017.
2. Murube J. Tear osmolarity. Ocul Surf. 2006;4(2):62-73.
3. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(10):4309-4315.
4. Smith J, Albeitz J, Begley C, et al. The Epidemiology of Dry Eye Disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The Ocular Surface. 2007;5(2):93-107.

5. Stapleton F, Garrett Q, Chan C, Craig J. The Epidemiology of Dry Eye Disease. 2015.
6. Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB. Doenças da Superfície Ocular: Córnea, Conjuntiva e Filme Lacrimal. Elsevier Brasil; 2015.
7. Murube J, Németh J, Høh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(6):660-667.
8. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. 2002;61(6):554-558.
9. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4):1165-1173.
10. Li D-Q, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of Matrix Metalloproteinases by Hyperosmolarity via a JNK Pathway in Human Corneal Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(12):4302-4311.
11. Cheng AMS, Zhao D, Chen R, et al. Accelerated Restoration of Ocular Surface Health in Dry Eye Disease by Self-Retained Cryopreserved Amniotic Membrane. *The ocular surface*. 2016;14(1):56-63.
12. Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, et al. Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea*. 2016;35(9):1185-1191.
13. Galor A, Gardner H, Pouyeh B, Feuer W, Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and Vitamin D levels on dry eye syndrome. *Cornea*. 2014;33(5):437-441.
14. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2010;73:197-203.
15. Lima CGdMGd, Siqueira GB, Cardoso IH, Sant'Anna AEB, Osaki MH. Avaliação do olho seco no pré e pós-operatório da blefaroplastia. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2006;69:227-232.
16. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A Deficiency Alters the Expression of Mucin Genes by the Rat Ocular Surface Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(1):82-88.
17. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(4):418-423.
18. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, Chalmers R, Begley C. The Performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a Screening Survey for Contact Lens-related Dry Eye. *Cornea*. 2002;21(5):469-475.
19. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf*. 2003;1(3):107-126.
20. A. M, LEMP M, N. G, FOULKS M. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
21. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*. 1999;106(4):803-810.
22. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(12):1275-1284.
23. de Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental Eye Research*. 2004;78(3):395-397.
24. Hay E, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman A. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998;57(1):20-24.
25. Amrane M, Cruzot-Garcher C, Robert P-Y, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease a. A randomised comparative study. Vol 372014.
26. Marques DL, Alves M, Modulo CM, Silva LECMd, Reinach P. Osmolaridade lacrimal e superfície ocular em modelo de olho seco por toxicidade. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2015;74(2):68-72.
27. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in retinal and eye research*. 2010;29(4):312-334.
28. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, et al. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report

- of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *The Ocular Surface*. 2007;5(2):163-178.
31. Calonge M. The treatment of dry eye. *Survey of ophthalmology*. 2001;45 Suppl 2:S227-239.
 32. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*. 2002;21(2):135-139.
 33. Silvério J, Dalla Vecchia Ferreira P, Verri Paulino L, Vitiello Neto V, Rehder J. Thermo sensitive punctum plug implant for the treatment of dysfunctional tear syndrome. Vol 692010.
 34. Chen SX, Lee GA. SmartPlug in the management of severe dry eye syndrome. *Cornea*. 2007;26(5):534-538.
 36. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-907.
 37. Gerding H, Kupperts J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(5):926-928.
 38. Lee J, Flanagan JC. Complications Associated With Silicone Intracanalicular Plugs. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2001;17(6):465-469.
 39. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(3):314-323.
 40. Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell and tissue research*. 2004;316(2):167-177.
 42. Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(6):715-723.
 43. Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2006;7(8):675-678.
 44. Colligris B, Alkozi HA, Pintor J. Recent developments on dry eye disease treatment compounds. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2014;28(1):19-30.
 45. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):444-457.
 46. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye & contact lens*. 2014;40(5):289-296.
 47. Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei medical journal*. 2014;55(1):203-208.
 48. Lekhanont K, Park CY, Smith JA, et al. Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2007;23(1):27-34.
 49. Wei Y, Epstein SP, Fukuoka S, Birmingham NP, Li XM, Asbell PA. sPLA2-IIa amplifies ocular surface inflammation in the experimental dry eye (DE) BALB/c mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4780-4788.
 50. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(2):240-250.
 51. Novack GD, Howes J, Crockett RS, Sherwood MB. Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate. *Journal of glaucoma*. 1998;7(4):266-269.
 52. Howes JF. Loteprednol etabonate: a review of ophthalmic clinical studies. *Die Pharmazie*. 2000;55(3):178-183.
 53. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(4):593-602.
 54. C Pflugfelder S. Pflugfelder, SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 137: 337-342. Vol 1372004.
 55. Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4):296-302.
 56. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators

- in dry eye disease. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2011;129(8):981-986.
57. Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% Prednisolone Lowers Nerve Growth Factor Expression in Keratoconjunctivitis Sicca Patients. *Ophthalmology*.113(2):198-205.
 58. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(5):352-361.
 59. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(5):967-974.
 60. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631-639.
 61. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman MH. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993;12(4):315-323.
 62. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2002;120(3):330-337.
 63. Ambrosio R, Jr., Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *Journal of refractive surgery* (Thorofare, NJ : 1995). 2008;24(4):396- 407.
 64. Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;26(2):157-164.
 65. Paton DM. Lifitegrast: First LFA-1/ICAM-1 antagonist for treatment of dry eye disease. *Drugs of today* (Barcelona, Spain : 1998). 2016;52(9):485-493.
 66. Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea*. 2016;35(6):741- 748.
 67. Javadi M-A, Feizi S. Dry Eye Syndrome. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2011;6(3):192-198.
 68. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(1 Suppl):343s-348s.
 69. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *The New England journal of medicine*. 1989;320(5):265-271.
 70. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma- linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*. 2003;22(2):97-101.
 71. Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. 2017;37(4):473-481.
 72. Diniz Ada S, Santos LM. [Vitamin A deficiency and xerophthalmia]. *Jornal de pediatria*. 2000;76 Suppl 3:S311-322.
 73. Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, Sawa M, Ohashi Y, Usui M. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a cytological evaluation. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1997;211(6):358-361.
 74. Kim EC, 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*.147(2):206-213.e203.
 75. de Oliveira MR. Vitamin A and Retinoids as Mitochondrial Toxicants.
 76. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:140267.
 77. Goto E, Monden Y, Takano Y, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(12):1403-1407.
 78. Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye & contact lens*. 2003;29(2):96-99.

79. Nagymihalyi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):367-370.
80. Bron AJ, Tiffany JM. The Contribution of Meibomian Disease to Dry Eye. *The Ocular Surface.*2(2):149-164.
81. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *Journal of the American Optometric Association.* 1980;51(3):243- 251.
82. Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, et al. Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pretreatment Meibography. *Eye & contact lens.* 2016;42(6):339-346.
83. Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction.
84. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ).* 2013;7:1797-1803.
85. Greiner JV. A Single LipiFlow® Thermal Pulsation System Treatment Improves Meibomian Gland Function and Reduces Dry Eye Symptoms for 9 Months. *Current Eye Research.* 2012;37(4):272-278.
86. Finis D, Hayajneh J, Konig C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow(R)) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf.* 2014;12(2):146-154.
87. Serna-Ojeda JC, Nava-Castaneda A. Paralysis of the orbicularis muscle of the eye using botulinum toxin type A in the treatment for dry eye. *Acta Ophthalmologica.* 2017;95(2):e132-e137.
88. Sahlin S, Linderöth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye.
89. *Developments in ophthalmology.* 2008;41:187-192.
90. Arroyave CP, Scott IU, Fernandez V. Oral Pilocarpine for Dry Eye in Sjogren's Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003;44(13):2454-2454.
91. Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Effect of Oral Pilocarpine in Treating Severe Dry Eye in Patients With Sjogren Syndrome. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa).* 2015;4(2):101-105.
92. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean journal of ophthalmology : KJO.* 2005;19(4):258-263.
93. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):2847-2856.
94. Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, Saban DR, Dastjerdi MH, Dana R. Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2525-2531.
95. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2000;292(1):156-163.
96. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatric research.* 2007;62(4):483-488.
97. Opitz DL, Harthan JS. Review of Azithromycin Ophthalmic 1% Solution (AzaSite®) for the Treatment of Ocular Infections. *Ophthalmology and Eye Diseases.* 2012;4:1-14.
98. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *The British Journal of Ophthalmology.* 1998;82(3):235-240.
99. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology.* 1997;104(12):2068-2076.
100. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *American journal of ophthalmology.* 1997;123(3):303-312.
101. John T, Tighe S, Sheha H, et al. Corneal Nerve Regeneration after Self-Retained Cryopreserved Amniotic Membrane in Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology.* 2017;2017:6404918.
102. Soares EJ, Franca VP. [Transplantation of labial salivary glands for severe dry eye treatment]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(4):481-489.
103. Borrelli M, Schroder C, Dart JK, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatrizing conjunctivitis. *American journal of ophthalmology.* 2010;150(6):894-904.
104. Soares EJC, França VP. Transplante de glândulas salivares labiais no tratamento do olho seco grave.

- Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2005;68:481-489.
105. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. The British Journal of Ophthalmology. 2004;88(11):1467-1474.
106. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, et al. Autologous serum eye drops for dry eye.
107. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD009327-CD009327.
108. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Ramirez N, Raposo R, Mendez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. Acta Ophthalmol. 2014;92(1):e22-29

CONTACT

Luis Torrão
Serviço de Oftalmologia
Centro Hospitalar e Universitário de São João
email: ltorrao@gmail.com

The authors have no financial or proprietary interest in any material or method presented herein.