

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/08/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO  
DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Eduarda de Aguilhar Chaparro**

**Soro Autólogo de Uso Ocular: Enfoque em Medicina  
Personalizada**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>ª</sup> Elenice Deffune

**Botucatu  
2019**

Eduarda de Aguilhar Chaparro

Soro Autólogo de Uso Ocular: Enfoque em Medicina Personalizada

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elenice Deffune

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Chaparro, Eduarda Aguilhar.

Soro Autólogo de uso ocular : enfoque em medicina  
personalizada / Eduarda Aguilhar Chaparro. - Botucatu,  
2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Elenice Deffune  
Capes: 21102007

1. Aparelho lacrimal - Doenças. 2. Soluções oftálmicas.  
3. Soluções oftálmicas.

Palavras-chave: lágrimas artificiais; soro autólogo de uso  
ocular; síndrome do olho seco.

**EDUARDA DE AGUILHAR CHAPARRO**

**SORO AUTÓLOGO DE USO OCULAR: ENFOQUE EM MEDICINA  
PERSONALIZADA**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.**

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elenice Deffune

Comissão Examinadora

---

Prof. Dr. Matheus Bertanha  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliane Campos  
Universidade Estácio de Sá - Ourinhos

Botucatu, 27 de fevereiro de 2019

# **DEDICATÓRIA**

*A Deus, dono de toda verdade, toda sabedoria, toda razão, toda justiça, toda pureza, toda vida, tudo é teu.*

*A meus pais, Fátima e Eduardo, pelo incentivo, apoio, nos momentos difíceis optaram por me apoiar em busca do crescimento profissional, ensinando que a maior herança é o conhecimento.*

*Ao meu anjo na terra Eduardo (avô), por todos os conselhos e ensinamentos para que eu tenha uma vida plena e feliz.*

*Ao amor da minha vida Bruno, pelo incentivo, palavras de ânimo e amor, obrigada pela compreensão nos momentos de ausência e estudo.*

*A meus irmãos, Arthur e Marianna, que vocês trilhem um caminho de sucesso e felicidade, nunca desistam dos seus sonhos, fé em Deus e sempre em frente.*

*A todos os parentes e amigos, obrigada a todos que de alguma forma ajudaram nessa caminhada, comemorando as vitórias e apoiando nas derrotas.*

## **AGRADECIMENTOS**

*A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elenice Deffune, por toda compreensão, paciência, seu apoio foi imprescindível para a conclusão deste sonho. Profissional e professora, sempre em busca de conhecimento e humanização.*

*Ao Prof. Dr. Rafael Plana Simões, que me apresentou o curso de mestrado em Biotecnologia, obrigada pelos conselhos, dicas, saiba que, admiro sua caminhada como profissional.*

*A Prof. Dr. Matheus Bertanha, obrigada por todas as dicas construtivas para que esse trabalho se tornasse especial.*

*A amiga e parceira Ellen Candido Capello, muito obrigada pelas orientações, dicas e pela paciência, Deus abençoe!*

*A Lenise Rodrigues obrigada pela contribuição no uso do ReMan e metanálise. Sempre gentil, parceira e amiga.*

*Ao Prof. Dr. Álvaro Shigematsu, obrigada pela parceria, apoio e contribuições.*

*A Prof. Dr.<sup>a</sup> Marjorie de Assis Golim, por todos os esclarecimentos, dicas e apoio.*

*A Janisse Pena Bispo, por todos os esclarecimentos, apoio, sempre disposta a ajudar, parabéns pelo trabalho desenvolvido no Programa de pós-graduação em Biotecnologia Médica.*

## *Epígrafe*

*Não sei o que possa parecer aos olhos do mundo, mas aos meus pareço apenas ter sido como um menino brincando à beira-mar, divertindo-me com o fato de encontrar de vez em quando um seixo mais liso ou uma concha mais bonita que o normal, enquanto o grande oceano da verdade permanece completamente por descobrir à minha frente.*

*(Isacc Newton)*



## RESUMO

Chaparro, E. A. Soro Autólogo de Uso Ocular: Enfoque em Medicina Personalizada 2019. 66 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

**Introdução:** A Síndrome do Olho Seco (SOS) é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal e afeta principalmente adultos com mais de 50 anos e mulheres. É uma doença que pode ter grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica com soro autólogo tem sido preconizada desde 1986 com prós e contras na literatura. Esta pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão sistemática e metanálise para analisar a efetiva contribuição do Soro Autólogo segundo os protocolos, ensaios terapêuticos publicados nos últimos 10 anos e o atendimento dos pacientes portadores de Síndrome do olho seco (SOS) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. **Objetivos:** 1) realizar revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia do uso do soro autólogo em comparação com lágrimas artificiais comerciais no tratamento para adultos com olho seco. 2) realizar um trabalho retrospectivo da contribuição do soro autólogo de uso ocular no tratamento da SOS nos pacientes do ambulatório do Hospital das Clínicas de 2014-2018 comparando com o período anterior (2008-2013). **Materiais e Métodos:** Para a revisão sistemática e metanálise foi pesquisado na base de dados do Pubmed não usando restrições de língua, apenas trabalhos dos últimos 10 anos. Para os desfechos primários e secundários foi utilizado um intervalo de confiança de 95%. O levantamento de dados dos pacientes do ambulatório, foi analisado cada prontuário para se obter os dados. **Resultados:** foram identificados inicialmente 18 trabalhos preenchendo os critérios de inclusão, no entanto, dez deles foram excluídos após análise detalhadas e a metanálise realizada com oito artigos. O índice de heterogeneidade avaliado teve  $\text{Chi}^2$  de 3.52,  $\text{df}=7$  ( $p=0,83$ ),  $I^2= 0\%$  e  $Z=8,44$  com  $p<0,00001$ ,  $I^2=0$ , evidenciando a homogeneidade dos trabalhos selecionados. Há evidente superioridade do Soro autólogo em comparação ao uso de Lágrimas artificiais. O levantamento retrospectivo identificou um número de pacientes de 15 pacientes, no período de 2014-2018, com idade média de 51,32 anos, *sex-ratio* 1/ 2,5

e o teste *t Student* evidenciou melhora importante em os momentos pré e pós tratamento com soro autólogo ( $p < 0,005$ ). Houve correlação entre os testes de Schirmer e BUT com a hiperemia/vermelhidão e a sensação de secura nos olhos. Houve diferença estatística entre os dois testes realizados (Schirmer e BUT), bem como com os sintomas avaliados: ardência, prurido, hiperemia, sensação de olho seco e nitidez visual. Há contribuição estatisticamente entre os momentos pré e pós-tratamento com uso de soro autólogo para a abordagem terapêutica da SOS refratária.

Descritores: Síndrome do olho seco. Soluções oftálmicas. Soro. Lubrificantes oftálmicos

## ABSTRACT

Chaparro, E. A. Autologous Eye Serum: Focus on Personalized Medicine 2019. 66 pgs. Dissertation (Master's degree) – Medical School of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2019.

**Introduction:** Dry Eye Syndrome is a multifactorial disease of tears and ocular surface that results into discomfort, visual disturbances and tear film instability and affects mainly female adults, over 50 years. It is a disease which may cause a great negative impact on the patients' quality of life. The therapeutic approach employing autologous serum has been advocated in 1986, with pros and cons in the literature. This study aimed to perform a systematic review and a meta-analysis to investigate the effective contribution of Autologous Serum according to the protocols and clinical trials published in the last 10 years, and the SOS patients care at Hospital das Clínicas, during two periods: 2008-2013 and 2014- 2018. **Objectives:** 1) to perform a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of the autologous serum, in comparison to commercial artificial tears for the treatment of dry eye in adults. 2) to carry out a retrospective study of the ocular autologous serum contribution for SOS out patients' treatment, at Hospital das Clínicas (2014 to 2018), comparing with the previous period (2008-2013). **Materials and Methods:** For the systematic review and meta-analysis, searches were realized in Pubmed databases, with no language restrictions, for papers published in the last 10 years, with full text availability, for researches dated until 10/12/2018. For the primary and secondary outcomes, a 95% confidence interval was used. For the outpatients' data collection, each medical form was analyzed. **Results:** Eighteen studies were initially identified, fulfilling the inclusion criteria; however, ten were excluded after detailed analysis, and meta - analysis was performed with eight articles. The heterogeneity index evaluated presented  $\chi^2$  of  $\chi^2$  de 3.52,  $df=7(p=0,83, I^2= 0\%$  and  $Z = 8.44$  with  $p <0.00001 I^2 = 0$ , highlighting the correlation of the selected works. There is evident superiority of autologous serum, when compared to the use of artificial tears. The retrospective survey identified 15 patients, in the period 2014-2018, with mean age of 51.32 years, sex ratio 1/2.5 and the Student's t test showed important improvement in the periods before and after treatment with autologous serum ( $p <0.005$ ). There was a correlation between the Schirmer and BUT tests with hyperemia / redness and the sensation of eye dryness. There was a

statistically significant difference between the two tests performed (Schirmer and BUT) before and after treatment, as well as for the evaluated symptoms: burning, pruritus, hyperemia, dry eye sensation and visual acuity. There is a statistically significant contribution concerning the periods before and after treatment, with the use of autologous serum for the refractory SOS therapeutic approach.

Descriptors: Dry eye syndrome. Autologous eye drops. Lubricant eye drops

## LISTA DE ABREVIATURAS

AUC: Area under the roc curve

AAO: Academia norte-americana de Oftalmologia

BUT: *break-up time* - Tempo de ruptura do filme lacrimal

CFM: Conselho Federal de Medicina

CP: Concentrado de Plaquetas

DECS: Descritores em Ciências da Saúde

EGF: Fator de crescimento epidérmico

FCN: Fator de crescimento nervoso

FAN: Fator antinúcleo, anti-Ro e anti-La

EGF: Fatores de Crescimento Epitelial

FCF-b: Fator de crescimento dos Fibroblastos

FCE: Fatores de Crescimento Epitelial

GE: Grupo estudo

GP: Gel de plaquetas

HCDP: Hormônios de crescimento derivados de plaquetas

LFU: Lacrimal Functional Unity

LP: Lisado Plaquetário

PRP: Plasma Rico em Plaquetas

PRF: Plasma Rico em Fibrinogênio

PRFC: Plasma rico em fatores de crescimento

PRF: Plasma rico em Fibrina

PRHDP: Plasma rico em hormônios derivados de plaquetas

ROC: Receiver operating characteristic

SA: Soro Autólogo

SOUOC: Soro autólogo de uso ocular

SOS: Síndrome do olho seco

SOD: Superóxido dismutase

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

SS: Síndrome de Sjögren

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Representação esquemática dos eventos dos portadores de SOS

Figura 2 – Diagnóstico Diferencial da SOS

Figura 3 - Estrutura ilustrativa do filme lacrimal

Figura 4 – Fisiopatologia do Processo Imune na SOS

Figura 5- Gerenciamento da Síndrome do Olho Seco

Figura 6 – Diferentes etapas do delineamento do trabalho

Figura 7 – Delineamento da Pesquisa na base de dados com a aplicação dos respectivos filtros em destaque em vermelho

Figura 8 – Detalhe da realização do Teste de Schirmer

Figura 9 – Número de artigos encontrados na base de dados Pubmed com a aplicação dos respectivos filtros de análise

Figura 10 – Gráfico de Distribuição dos Pacientes da literatura quanto ao sexo e idade

Figura 11 – Distribuição das comorbidades dos pacientes portares da SOS-HC/FMB-UNESP

Figura 12- Representação de Correlações de Spearman, com sintomas, testes de Schirmer, BUT e idade

Figura 13 – Impacto da dificuldade operacional, por falta de recursos humanos para atender pacientes, sobre a demanda atendida nos dois períodos analisados

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Estudo de análise comparando o desempenho de SAUOC e lágrima artificial

Tabela 2 – Análise comparativa, utilizado Teste  $t$ , comparando a média dos valores das variáveis pré e pós tratamento

Tabela 3 – Relacionada ao gênero dos pacientes



## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Indicadores comparativos entre Lágrima normal e Soro humano

Quadro 2- Resumo dos principais efeitos hormonais sobre a composição do filme lacrimal

Quadro 3 – Componentes da pesquisa seguindo anagrama PICOS

Quadro 4 – Critérios de inclusão e exclusão para o estudo

Quadro 5– Indicadores objetivos, confirmáveis e subjetivos analisados

Quadro 6– Interpretação dos valores (em segundos) do tempo de ruptura do filme lacrimal

Quadro 7 – Classificação da SOS segundo Teste de Schirmer e BUT

Quadro 8 – Lista de trabalhos utilizados na metanálise

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1 Soro autólogo de Uso ocular: história, indicações e componentes. ....	23
2.2 - A Síndrome do Olho Seco (SOS) .....	26
2.3 – SOS primária e secundária .....	32
2.5 - Conduta internacional da SOS.....	35
2.6 - Diagnóstico objetivo da SOS .....	36
2.7 - Tratamento da SOS .....	37
2.7.1 - Soro autólogo de Uso Ocular .....	38
3. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE .....	40
4. JUSTIFICATIVA.....	41
5. OBJETIVOS.....	42
5.1 – Objetivo geral .....	42
5.2 – Objetivos Específicos.....	42
6. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	43
6.1. Revisão Sistemática e Metanálise: o estado da arte do uso do soro autólogo no mundo .....	44
6.2 Pacientes em uso de SAUOC no período de 2014-2018.....	48
6.2.1 Teste de Schirmer.....	49
6.2.2 Teste do Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal/ <i>break-up-time</i> (BUT) .....	50
6.3 Revisão dos dados dos pacientes que fizeram uso de SAUOC de 2008-2013	51
6.4 Análise estatística dos pacientes em Uso de SAUOC no período de 2014-2018	52
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	53
7.1 Revisão Sistemática e Metanálise: o estado da arte do uso do soro autólogo no mundo .....	53

7.2 – SAUOC: experiência do ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da SES/SP-FMB-UNESP em portadores de SOS no período de 2014-2018 .....	60
7.3 – SAUOC: experiência do ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da SES/SP-FMB-UNESP em portadores de SOS no período de 2008-2013 .....	65
8. CONCLUSÕES.....	68
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de componentes do sangue representa uma abordagem terapêutica alternativa que está ganhando interesse em diversas áreas da medicina, em especial na medicina regenerativa, devido ao seu potencial de estimular e acelerar a cicatrização tecidual<sup>1</sup>.

Esta nova abordagem terapêutica tem sido utilizada como forma de reestabelecimento da harmonia entre células por serem ricos em fatores de crescimento. No entanto tem feito emergir problemas éticos relacionados ao fato de que a doação de sangue, incluindo a autóloga, é altruísta e não poderia estar sendo envolvida em comercialização<sup>2</sup>.

Historicamente o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) surgiu em 1970, implementado por hematologistas e hemoterapeutas para descrever o “sobrenadante” obtido após a centrifugação do sangue total e a separação dos concentrados de hemácias, portanto com uso exclusivamente venoso<sup>3</sup>. Logo, este “sobrenadante” passou a ser utilizado em pacientes com trombocitopenia, no entanto, pacientes hipervolêmicos, mas com plaquetopenia, levaram a área da hemoterapia em 1971, a processar o PRP e obter o concentrado de plaquetas, sendo que neste caso, o plasma sobrenadante passava a se chamar de plasma pobre em plaquetas (PPP) ou ainda denominado por outros de Plasma Rico em Fibrinogênio (PRF)<sup>4</sup>.

O uso do soro autólogo em oftalmologia foi registrado pela primeira vez em 1984 por Fox, RI et al., para casos de ceratoconjuntivite *sicca*, mas foi o trabalho japonês, dois anos depois que se tornou marco histórico<sup>5</sup>.

Este último ganhou aplicabilidade nos consultórios odontológicos em 1999, em especial, em cirurgias de recomposição maxilo facial, para melhorar integração óssea em implantes dentários complexos, bem depois de já terem sido identificados fatores de crescimento individuais específicos para a cicatrização de vários tipos de feridas e lesões. A importância desta terapêutica foi impulsionada pelas evidências sobre a atuação do PRP decorrente da ampla gama de fatores bioativos, fatores de crescimento, proteínas adesivas, fatores de coagulação, citocinas e quimiocinas orquestrando o processo de reparo tissular<sup>6</sup>.

Ainda em 1999 surgiram os primeiros trabalhos usando Plasma Rico Plaquetas (PRP) em oftalmologia. Publicados por Gehring et al.<sup>7</sup>. Os autores analisaram 28 pacientes com lesões maculares, divididos em dois diferentes grupos:

um grupo recebeu PRP e outro, concentrado de plaquetas (CP). Os pacientes fizeram uso dos produtos em aplicação durante a cirurgia de vitrectomia e os resultados identificaram a potencialidade de cura de ambos os componentes usados e concluíram que estes preparados e outros componentes do plasma e ou soro poderiam servir como uma fonte para fatores de crescimento e beneficiar em outras situações clínicas oftalmológicas<sup>7</sup>.

A partir de então, o PRP começa a ser utilizado amplamente também em medicina veterinária e esportiva<sup>8</sup>. Em 2006, Mishra e Pavelko relataram o PRP como uma alternativa à cirurgia para cotovelo<sup>9</sup>. Na última década, os efeitos deletérios dos corticosteróides nos tendões e cartilagens têm se tornado cada vez mais reconhecidos para o tratamento de doenças neuromusculares, musculoesqueléticas e ortopédicas, desta forma, a procura de alternativa terapêutica com efeito anti-inflamatório aumentou exponencialmente o interesse em PRP e soro autólogo. Isto culminou com mais de 3.309 artigos revisados por pares referenciados e publicados no PubMed nos últimos 5 anos<sup>10</sup>.

Após o estabelecimento de protocolos operacionais padrão, na área da hemoterapia, para garantir a qualidade do PRP ou PRF, esses produtos se consolidaram para uso translacional interfaceados com a Medicina Regenerativa e a Medicina Personalizada<sup>11</sup>.

Enquanto a Medicina Regenerativa atua com células, *scaffolds*, estruturas tridimensionais e é direcionada a problemas inerentes a não cicatrização de órgãos e a uma ampla gama de condições patológicas, o PRP abrange condições de tratamento em condições menos invasivas, como reparo tecidual minimizando a invasão cirúrgica em especial no caso de lesões traumáticas/inflamatórias que buscam melhorar e acelerar o reparo fisiológico. Alternativamente, o PRP, tal como ocorre com terapias celulares, procura proporcionar a restauração da homeostase tecidual<sup>12</sup>.

Entre os fatores citados na literatura para o uso de plasma rico em plaquetas e soro autólogo encontram-se : 1) riqueza de fatores de crescimento e proteínas cicatrizantes moduladoras do processo inflamatório; 2) o uso autólogo minimiza riscos infecciosos; 3) o paciente se fideliza/identifica com um produto oriundo de seu próprio sangue; 4) menores riscos comparativo ao uso de fatores de crescimento de origem recombinante; 5) custos menores na obtenção do produto; 6)

não tem sido descrito efeitos adversos e 7) permite a promoção da medicina personalizada e centrada no paciente<sup>13</sup>.

O uso de tais bioprodutos tem sido preconizado na literatura para contrabalançar o exposoma do envelhecimento definido como “fatores externos e internos e suas interações, afetando um indivíduo humano desde a concepção até a morte, bem como a resposta do corpo humano a esses fatores que levam a sinais biológicos e clínicos do envelhecimento”<sup>14</sup>. Nos últimos anos, fatores de crescimento e citocinas surgiram como modalidades terapêuticas, com crescente interesse em seu potencial para servir como ativos para a regeneração celular. Em consonância com essas novas abordagens, as proteínas morfogenéticas de origem plaquetária humana estão ganhando a atenção dos cientistas devido a sua segurança e sua indicação para produção autóloga. Produtos autólogos derivados de plaquetas baseiam-se na retirada de um pequeno volume de sangue do próprio paciente para obter uma fração de plasma rico em plaquetas<sup>15</sup>.

Demonstrou-se nas duas últimas décadas que a promoção do remodelamento tecidual é resposta a uma liberação sustentada de proteínas bioativas que atuam no local da lesão após a degranulação de plaquetas<sup>16</sup>. Os produtos obtidos com a tecnologia da transformação do plasma rico em plaquetas recebem diferentes denominações, entre elas plasma rico em fatores de crescimento (PRFC), plasma rico em Fibrina (PRF), plasma rico em hormônios derivados de plaquetas (PRHDP), lisado plaquetário (LP), hormônios de crescimento derivados de plaquetas (HCDP), gel de plaquetas (GP), e soro autólogo (SA). Todas estas denominações envolvem “ferramentas biológicas terapêuticas” 100% autólogas, na apresentação de formulações injetáveis ou tópicas. Estas últimas podem ser apresentadas na forma de membranas suturadas, sobrenadante líquido, cremes associados a outros biopolímeros e na área de oftalmologia podendo ser na forma de colírios e pomadas<sup>17</sup>. Eles provaram ser clinicamente relevantes em muitos campos da medicina, como dermatologia, cirurgia ortopédica e medicina esportiva, cirurgia oral e maxilofacial, neurobiologia e oftalmologia<sup>18</sup>.

As formulações de plasma rico em fatores de crescimento e soro autólogo de armazenamento a longo prazo, como colírios autólogos, já foram testadas quanto à sua estabilidade. Essas formulações permitem uma terapia biológica sustentada para distúrbios oculares, como olho seco, sem o inconveniente de extrações sanguíneas repetidas. Hung et al. destacam em trabalho retrospectivo envolvendo

inicialmente 27 pacientes que o SA contém os principais fatores epiteliotrópicos encontrados nas lágrimas naturais e são usados no tratamento de doença do olho seco e defeitos epiteliais da córnea persistentes<sup>19</sup>.

Estes produtos provaram conter uma alta carga de proteínas-chave na regeneração dermo-epidérmica, como fator de crescimento derivados de plaquetas-AB (PDGF-AB), envolvidos no crescimento de cabelo, remodelamento de feridas crônicas, em especial em portadores de diabetes mellitus, recuperação de lesões tendíneas, musculares e ligamentares com foco na Medicina do Esporte além de casos de osteoartrites e mais recentemente, em oftalmologia<sup>20,21,22,23</sup>.

O progressivo interesse por este tipo de terapêutica calcado principalmente na falha terapêutica com o uso de medicamentos disponíveis no mercado, além do alto custo da maioria deles, determinaram a criação de muitas empresas. Estas empresas nascentes foram criadas a partir desta tecnologia gerando importante movimentação financeira. O mercado Global de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) um total de US \$ 158,23 milhões em 2016 e deve atingir US \$ 383,56 milhões até 2023, com uma taxa de crescimento estimada em 13,4% de 2016 a 2023, podendo atingir nas expectativas mais promissoras, 4,5 bilhões de dólares nos próximos 10 anos, sendo que o conflito ético criado, como anteriormente citado, é o fato de que estas empresas tem aplicado um custo operacional alto, que não é coberto pela maioria dos seguros no mundo, apesar de ser um produto *FDA-approved*. Este custo é de aproximadamente US \$ 500 a US \$ 2.500, com os pacientes retornando para tratamentos adicionais<sup>24</sup>.

Dentro deste escopo emergiu o uso de soro autólogo de uso ocular (SAUOC), entremeando-se com: 1) a polêmica científica: mito ou realidade; 2) confusão da técnica com a auto-hemoterapia, técnica proscrita e considerada ineficaz e perigosa pelo Conselho Federal de Medicina Brasileiro (CFM) e da expressiva maioria dos países desenvolvidos; 3) problemas operacionais: quem faz, onde faz, quem controla e distribui; 4) ausência de financiamento público e 5) eficácia comprovada por alguns e controversa por outros, mas com posicionamento oficial do CFM em 2018 que reconhece a eficácia comprovada e remete a responsabilidade de produção ao Sistema Hemoterápico Brasileiro, regulamentado<sup>24,25,26</sup>.

No posicionamento do CFM, encontra-se<sup>26</sup>:

O uso terapêutico do colírio de soro autólogo é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada. A orientação consta no Parecer número 40/2017, publicado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). O colírio de

soro autólogo é um produto derivado do sangue. O processamento e a disponibilização farmacêutica do colírio de soro autólogo são regulados por leis governamentais na maioria dos países. A Portaria Ministerial nº 158, de 4/2/2016, que trata da regulamentação do uso e manuseio do sangue e seus derivados, define os componentes sanguíneos especiais (art. 5º, inciso VII) dentre os quais se enquadra o colírio de soro autólogo. De acordo com o documento, o uso terapêutico do colírio de soro autólogo no tratamento de distúrbios da superfície ocular tem sido cada vez mais empregado pela comunidade oftalmológica de todo o mundo. Portanto, essa terapêutica é reconhecida cientificamente e possui eficácia e segurança comprovadas. No entanto, como o colírio não se encontra disponível comercialmente, o acesso a este é dificultado pelo custo e pelo inconveniente da necessidade de doação do sangue e de seu processamento para a confecção do colírio de soro autólogo. Portanto, como já referido, é necessário o seu cumprimento no que compete ao procedimento em questão, desde a seleção do doador de plasma, no caso o paciente, a coleta, o processamento, a estocagem e a liberação do produto. Para tanto recomenda-se a observação ao disposto na Portaria Ministerial nº 158/2016, com o objetivo de aperfeiçoar a eficácia terapêutica e a segurança do produto.

Diante do exposto faz-se necessário, neste momento, uma revisão sobre os componentes do soro autólogo de uso ocular (SAUOC).



## 8. CONCLUSÕES

Apesar da síndrome do olho seco ser uma condição extremamente frequente na prática oftalmológica, a falta de concordância entre seus diferentes conceitos e classificações tem produzido grandes dificuldades para sua detecção e manejo. Constituindo-se em um dos eventos iniciais do olho seco de qualquer etiologia, a hiperosmolaridade lacrimal parece ser um dos elementos fundamentais na fisiopatogenia desta condição. Tanto ou mais importante do que um diagnóstico adequado, sua abordagem atual exige uma compreensão aprofundada dos fenômenos envolvidos, o que pode requerer o auxílio de uma equipe multidisciplinar. É fundamental que se valorizem os sintomas, uma vez que os sintomas do paciente portador de olho seco são geralmente vagos.

Os testes diagnósticos são muitos e nenhum pode ser considerado definitivo e único. Ideal seria que pudéssemos de rotina realizar teste de Schirmer I, de modo que recomenda-se, pelo menos, o teste de Schirmer I. O estudo de revisão sistemática e metanálise realizados detecta a efetiva contribuição do soro autólogo de uso ocular na abordagem terapêutica da síndrome do olho seco. Identificamos os benefícios do uso de SAUOC nos pacientes que estão sendo acompanhados no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Apesar de todas as pesquisas que visam elucidar os fatores etiológicos e fisiopatológicos envolvidos na síndrome do Olho Seco, o tratamento ainda permanece desafiador, sendo necessário se estabelecer o que é realmente seguro e eficaz no manejo do crescente número de portadores. Evidenciamos a necessidade de mais estudos randomizados para afirmar a superioridade do SAUOC em relação as lágrimas artificiais.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anitua E, Prado R, Muruzabal F, Orive G. Searching for the best blood-derived eye drops. *Eye* [Internet]. 2018;32(2):472–3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.182>
2. Garraud O, Tissot J-D. Blood and Blood Components: From Similarities to Differences. *Front Med* [Internet]. 2018;5(April):1–6. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00084/full>
3. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Ski Appendage Disord*. 2018;4(1):18–24.
4. King NB and K. Blood Transfusion Therapy - A Physician's No Title. AABB Manual, organizador. USA; 2017.
5. Kono I, K K, Narushima K, Akama T, Suzuki H, Yamane Y, et al. Beneficial effect of the local application of plasma fibronectin and autologous serum in patients with the keratoconjunctivitis sicca of Sjögren's syndrome. *Ryumachi*. 1986;26(5):229–43.
6. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 1999;14(4):529–35.
7. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Klüter H. Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion*. 1999;39(2):144–8.
8. Held M, Tweer S, Medved F, Rothenberger J, Daigeler A, Petersen W. Changes in the Biomechanical Properties of Human Skin in Hyperthermic and Hypothermic Ranges. *Wounds A Compend Clin Res Pract*. 2018;
9. Mishra A1 PT. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sport Med*. 2006;34(11):1177–8.
10. Pubmed. PubMed Base de Dados. 2018.
11. Anitua E, Prado R, Padilla S, Orive G. Platelet-rich plasma therapy: another appealing technology for regenerative medicine? *Regen Med*. 2016;11(4):editorial.
12. Anitua E, Prado R, Muruzabal F. Why dilute the regenerative power of platelet-rich plasma? *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2019;84(xxxx):8–9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1010518218309752>
13. Eduardo Anitua, Pino A, Troya M. Biological Stability of Plasma Rich in Growth Factors-Derived Autologous Topical Serum After Three-Months Storage. *J Drugs Dermatology*. 2018;17(10):1115–21.
14. Johnson CH, Athersuch TJ, Collman GW, Dhungana S, Grant DF, Jones DP, et al. Yale school of public health symposium on lifetime exposures and human health: The exposome; Summary and future reflections. *Hum Genomics*. 2017;11(1):1–8.
15. de Oliveira MG, Abbade LPF, Miot HA, Ferreira RR, Deffune E. Pilot study of

- homologous platelet gel in venous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4).
16. Brock RS, Viterbo F, Deffune E, Domingues MAC, Mamprim MJ, Paschoalinotte EE. Osseous Flap of Galea and Periosteum Filled with Mesenchymal Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, Bone Dust, and Hyaluronic Acid. *J Craniofac Surg*. 2017;28(7).
  17. Moroz A, Felisbino SL, Deffune E. Platelet and plasma bioactive scaffolds for stem cell differentiation: What are we missing? *Platelets*. 2014;25(7):556–7.
  18. Moroz A, Felisbino SL, Deffune E. Platelet and plasma bioactive scaffolds for stem cell differentiation: What are we missing? *Platelets*. 2014;25(7).
  19. Hung Y, Elder M, Rawstron R, Badami K. A retrospective crossover study of autologous and allogeneic serum eye drops for the management of ocular surface disease. *Transfus Med*. 2018;
  20. Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause? *Pain Physician* [Internet]. 2017;20(3):E345–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339434>
  21. Singh B, Goldberg J. Autologous Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Pattern Hair Loss. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):359–67.
  22. RA M, AW K, A B. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(5):290–326.
  23. Higuchi A. Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;(November 2017).
  24. Jones IA, Togashi RC, Thomas Vangsness C. The Economics and Regulation of PRP in the Evolving Field of Orthopedic Biologics. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):558–65.
  25. Medicina-CFM CF de. CFM reforça que auto-hemoterapia não tem eficácia comprovada [Internet]. 2015. [citado 18 de outubro de 2017]. Available at: [https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25361:2015-02-27-15-48-40&catid=3](https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25361:2015-02-27-15-48-40&catid=3)
  26. Medicina-CFM CF de. Parecer CFM orienta sobre o uso do colírio de soro autólogo. 2018; Available at: <https://saudejur.com.br/parecer-esclarece-uso-terapeutico-do-colirio-de-soro-autologo/>
  27. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Walter J Stark A, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;
  28. Beylerian M, Lazaro M, Magalon J, Veran J, Darque A, Grimaud F, et al. Collyres de sérum autologue: traitement à long-terme dans le syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2018;41(3):246–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.11.008>
  29. Yamaguchi T. Inflammatory Response in Dry Eye. *Investig Ophthalmology Vis Sci*

- [Internet]. 2018;59(14):DES192. Available at: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.17-23651>
30. Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wróbel-Dudzińska D, Abdelghany AA. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2017;285–93. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40123-017-0100-z>
  31. Bielory BP, Shah SP, O'Brien TP, Perez VL, Bielory L. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(5):477–86.
  32. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15(1):65–76.
  33. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1467–74.
  34. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: Clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):22–9.
  35. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llodes J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: Preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):e605–14.
  36. Evans BJ, McDowall A, Taylor PC, Hogg N, Haskard DO, Landis RC. Shedding of lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) in a human inflammatory response. *Blood*. 2006;107(9):3593–9.
  37. Kalthorn AJ, Tawse KL, Shah AA, Jung JL, Gregory DG, McCourt EA. Maternal Serum Eye Drops in the Management of Pediatric Persistent Corneal Epithelial Defects: A Case Series. *Cornea*. 2018;37(7):912–5.
  38. Schargus M, Kromer R, Druchkiv V, Frings A. The top 100 papers in dry eye – A bibliometric analysis. *Ocul Surf* [Internet]. 2018;16(1):180–90. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.006>
  39. Nelson DJ, Iannucci M, Riviello M, Hepp R, Kekevan B. DEWS II: Redefining Dry Eye. *A Rev Optom* [Internet]. 2017; Available at: [https://www.reviewofoptometry.com/CMSDocuments/2017/08/ro0817\\_DEWSIIi.pdf](https://www.reviewofoptometry.com/CMSDocuments/2017/08/ro0817_DEWSIIi.pdf)
  40. Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf* [Internet]. 2018;17(1):9–19. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154201241830034X>
  41. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial Effect of Artificial Tears Made with Autologous Serum in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):459–61.

42. Rao K, Farley WJ, Pflugfelder SC. Association between high tear epidermal growth factor levels and corneal subepithelial fibrosis in dry eye conditions. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):844–9.
43. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf*. 2006;4(2):62–73.
44. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Bentez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011;151(5):792–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.10.032>
45. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(2):197–203.
46. Módulo CM, Jorge AG, Dias AC, Braz AM, Bertazolli-Filho R, Jordão AA, et al. Influence of insulin treatment on the lacrimal gland and ocular surface of diabetic rats. *Endocrine*. 2009;36(1):161–8.
47. Butovich I a, Ham BM. NIH Public Access. *Ophthalmology*. 2009;33(5):405–20.
48. ME S, J G, KF S, RW B, SC. P. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):409–19.
49. Herbaut A, Liang H, Denoyer A, C.Baudouin, A. Labbé. Tear film analysis and evaluation of optical quality: A review of the literature -. *J Fr Ophtalmol*. 2019;21.
50. Mudgil P. Effect of hyperosmolarity on the adsorption of tear proteins to human meibomian lipids. *IOVS*. 2015;june Annu.
51. Ganesalingam K, Ismail S, Sherwin T, Craig JP. Molecular evidence for the role of inflammation in dry eye disease. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2019;1–9. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/cxo.12849>
52. Dogru M, Kojima T, Simsek C, Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2018;59(14):DES163. Available at: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.17-23402>
53. JM T. The normal tear film. *Dev Ophtalmol*. 2008;41(1):1–20.
54. Nebbioso M, Regno P Del, Gharbiya M, Sacchetti M, Plateroti R, Lambiase A. Analysis of the pathogenic factors and management of dry eye in ocular surface disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1–19.
55. Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, Yuen HKL. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):38–47.
56. Subcommittee T. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* [Internet]. 2007;5(2):163–78. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154201241270085X>
57. Kierstan Boyd, *Ophthalmology AA of Dry Eye Diagnosis and Treatment*. web home

- page. 2019.
58. Serruya LG, Nogueira DC, Hida RY. Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2009;72(1):65–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347125>
  59. Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye*. 2002;16(5):594–600.
  60. Everett S, Vishwanath S, Cavero V, Shen L, Suresh L, Malyavantham K, et al. Analysis of novel Sjogren's syndrome autoantibodies in patients with dry eyes. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):1–6.
  61. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren ' s syndrome Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren ' s syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;(July 2005):390–5.
  62. Lam, Helene; Pflugfelder S. NIH Public Access. *J Am Ophthalmol*. 2009;147(2):198-.
  63. Zhou L, Beuerman RW, Huang L, Barathi A, Yong HF, Li SFY, et al. Proteomic analysis of rabbit tear fluid: Defensin levels after an experimental corneal wound are correlated to wound closure. *Proteomics*. 2007;7(17):3194–206.
  64. Mafi R, Pelton R, Cui Y, Ketelson H. Weak gelation of hydrophobic guar by albumin in simulated human tear solutions. *Biomacromolecules*. 2014;15(12):4637–42.
  65. Martins JRB. Avaliação do desempenho de colírio usando soro alogênico e fatores de crescimento derivados de plaquetas em cultura de células do anel córneo-escleral Avaliação do desempenho de colírio usando soro alogênico e fatores de crescimento derivados de plaquetas [Internet]. Sao Paulo University State; 2014. Available at: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/110668/000786133.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  66. Cochrane Community. Review Manager [Internet]. 2011. Available at: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>
  67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. DIRETRIZES METODOLÓGICAS elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 1º ed. Saúde-BRASIL M da, organizador. Manual do Ministério da Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 54 p.
  68. Koh S, Tung CI, Inoue Y, Jhanji V. Effects of tear film dynamics on quality of vision. *Br J Ophthalmol*. 2018;1615–20.
  69. Galperín GJ, Berra M, Marquez MI, Mandaradoni M, Tau J, Berra A. Impact of environmental pollution on the ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Arq Bras*

- Oftalmol. 2018;81(6):481–9.
70. Cook; DJ, Mulrow;, D.Haynes. C. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376–80.
  71. Sousa MR de, Ribeiro ALP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2009;92(3):241–51. Available at: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
  72. Higgins; JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet].* 5.1.0. John Wiley & Sons, organizador. Cochrane Collaborations; 2011. Available at: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
  73. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:0–7.
  74. Alok Bhatt, Manoj Sagar, Himanshu Chopra, Pallavi Ghildiyal. Herbal Remedies To Treat Anxiety Disorders. *World J Pharm Pharm Sci [Internet].* 2018;7(6):177–89. Available at: [http://www.wjpps.com/wjpps\\_controller/archive\\_show/2018/VOLUME\\_7,\\_JUNE\\_ISSUE\\_6](http://www.wjpps.com/wjpps_controller/archive_show/2018/VOLUME_7,_JUNE_ISSUE_6)
  75. Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology. *JAMA.* 2000;283(15):2008–12.
  76. OPAS. *Descritores em Ciências da Saúde [Internet].* 2018. [citado 15 de dezembro de 2017]. Available at: <http://decs.bvs.br/P/decsweb2018.htm>
  77. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Casp J Intern Med.* 2013;4(2):627–35.
  78. ncbi. PubMed [Internet]. 2017. 2017 [citado 10 de dezembro de 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
  79. Akcam HT, Unlu M, Karaca EE, Yazici H, Aydin B, Hondur AM. Autologous serum eye-drops and enhanced epithelial healing time after photorefractive keratectomy. *Clin Exp Optom.* 2018;101(1):34–7.
  80. Jover Botella A, Márquez Peiró JF, Márques K, Monts Cambero N, Selva Otaolaurruchi J. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autlogo en el tratamiento de patologas oculares. *Farm Hosp.* 2011;35(1):8–13.
  81. Celebi ARC, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: A randomized double-blind crossover study. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(4):619–26.
  82. Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, Filipec M, Al Fakh A, Palos M, et al. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res.* 2014;39(1):21–30.

83. Mukhopadhyay S, Sen S, Datta H. Comparative role of 20% cord blood serum and 20% autologous serum in dry eye associated with Hansen's disease: A tear proteomic study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):108–12.
84. Sharma N, Goel M, Velpandian T, Titiyal JS, Tandon R, Vajpayee RB. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):1087–92.
85. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res*. 2012;37(8):684–8.
86. Yılmaz U, Küçük E, Koç Ç, Gökler E. Comparison of Autologous Serum Versus Preservative Free Artificial Tear in Patients with Dry Eyes Due to Systemic Isotretinoin Therapy. *Curr Eye Res* [Internet]. 2017;42(6):827–31. Available at: <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1255758>
87. Watson SL, Daniels JT, Geerling G, Dart JKG. Clinical trials of therapeutic ocular surface medium for moderate to severe dry eye. *Cornea*. 2010;29(11):1241–6.
88. Elenice Deffune. *Medicina Personalizada*. 2016.
89. Ministério da Saúde. *Pesquisa para Saúde: contribuições aos 20 anos do SUS*. 2008.