



**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).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Soro autólogo de Uso ocular: história, indicações e componentes.

Historicamente, o primeiro a usar o termo na literatura foi Kono et al. em 1986<sup>5</sup>. O soro autólogo é uma fonte interessante de fatores de crescimento e elementos tróficos para a córnea. A generalização do uso do soro autólogo permanece problemática devido a regulamentações e condições de fabricação que necessariamente envolvem centros de transfusão de sangue, o que para muitos limita seu uso na prática. No entanto após o posicionamento do CFM que remete a coleta e processamento do SAUOC à legislação vigente em Hemoterapia, não resta dúvidas de que se trata de um hemocomponente especial e que sua produção, para garantir as boas práticas, deve ser dentro dos serviços envolvidos com o ciclo do sangue com forte sistema nacional de regulação e fiscalização<sup>26</sup>.

Quanto à polêmica inicialmente colocada sobre a efetiva atuação do soro autólogo, há de se destacar, que a produção, fora dos serviços hemoterápicos, fica fragilizada, sem supervisão e fiscalização adequadas, portanto, com garantia da qualidade questionável. A literatura aponta benefícios e controvérsias no uso do soro autólogo. Uma revisão sistemática de 2017, publicada pela Fundação Cochrane envolvendo 5 trabalhos com 92 participantes evidencia inconsistência nos possíveis benefícios do uso do soro autólogo, por entender que a maioria dos trabalhos avaliam a melhora de sintomas e não parâmetros objetivos. No entanto destaca que há benefício nos sintomas em comparação com lágrimas artificiais, e apontam a necessidade de mais estudos clínicos randomizados<sup>27</sup>.

Mais recentemente, trabalhos franceses apontam o uso de soro autólogo como terapia matricial. Este tipo de terapia tem uma nova abordagem visando restaurar a arquitetura de suporte celular e promover a comunicação celular. Ele restaura microambiente celular perturbado no momento da lesão, melhorando assim a velocidade e a qualidade da cicatrização do tecido lesado. A terapia matricial em saúde pode ser apresentada como prática de retaguarda assistencial e suporte técnico às equipes de saúde. Essa abordagem realiza-se no cotidiano das práticas profissionais e objetiva operacionalizar ideias e ações em saúde por meio do acompanhamento e formação grupos multidisciplinares e corresponsáveis no atendimento humanizado e integral, e compartilhado com os usuários como esforço

de encontrar soluções para seus problemas. O apoio matricial promove espaços de comunicação e/ou de assistência conjunta em que fluxos na rede de atenção à saúde e saberes conceituais e técnicos são compartilhados entre os profissionais e os pacientes<sup>28</sup>.

O princípio da terapia com soro autólogo baseia-se na necessidade de suplementar a superfície ocular com fatores tróficos, em especial para portadores da Síndrome do Olho Seco (SOS). Fatores de crescimento, vitaminas e fibronectina presentes no soro têm demonstrado um efeito benéfico no crescimento celular e no controle do processo inflamatório. Vários fatores de crescimento têm mostrado efeitos positivos na cicatrização epitelial, incluindo o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento nervoso (FCN). No entanto, a produção de fatores de crescimento recombinantes, produzidos por engenharia genética, é atualmente acessível apenas em ensaios clínicos (por exemplo, para FCN)<sup>29</sup>.

Como alternativa, os derivados de PRP, principalmente o “sobrenadante” liberado de PRP ou o lisado de PRP, estão sendo investigados para melhorar as condições do olho seco, administradas topicamente. Alternativamente, em casos graves, o PRP é injetado adjacente à glândula lacrimal<sup>30</sup>. Os resultados indicam um aumento significativo no volume lacrimal e melhorias auto relatadas pelo paciente<sup>30</sup>.

A base biológica comparativa entre de soro humano e lágrima está sendo continuamente avaliada, e, indicadores diversos são bem definidos na literatura conforme quadro 1<sup>31,32</sup>.

Quadro 1 – Indicadores comparativos entre Lágrima normal e Soro humano

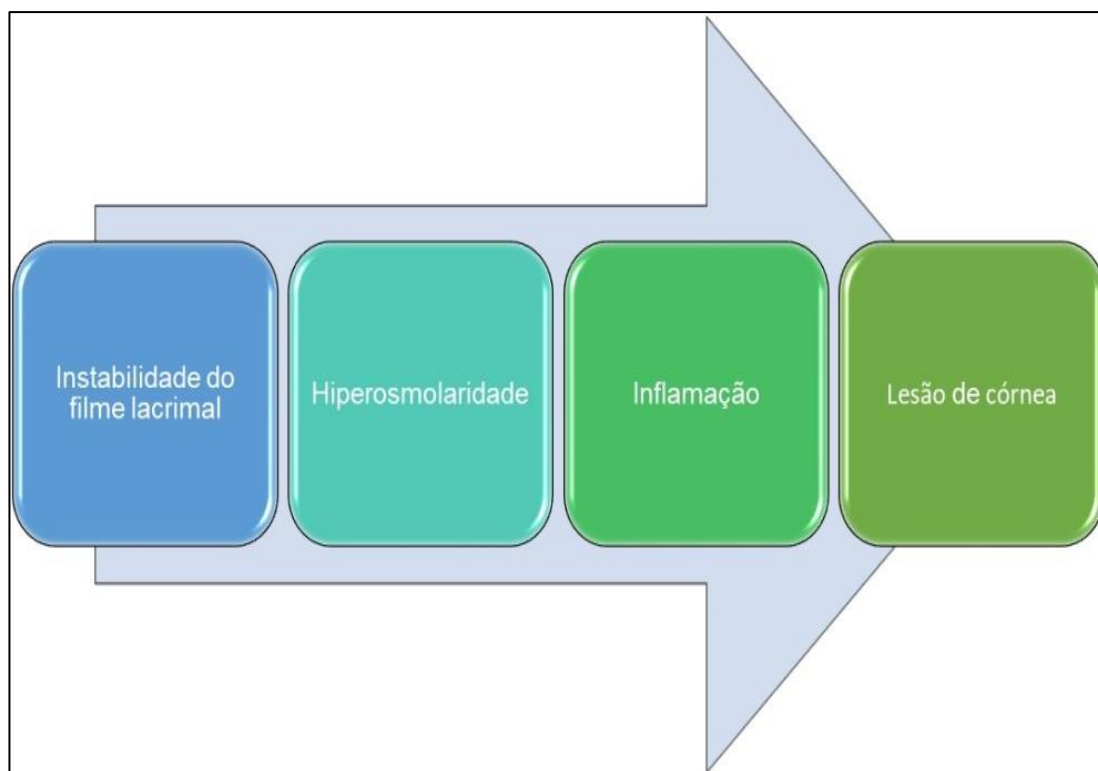
Indicador	Lágrima normal	Soro humano	Referencias
pH	7,4	7,4	Tsubota <i>et al</i> , 1999 Geerling <i>et al</i> , 2004 López-García&Castillho, 2011 Pan <i>et al</i> , 2013 Anitua <i>et al</i> , 2015
Osmolaridade	298	2	
EGF (ng/ml)	0,2-0,3	0,5	
Vitamina A (mg/ml)	0,02	46	
Fibronectina(µg/ml)	21	205	
Lisozima(mg/ml)	1,4	6	
IgAs(µg/ml) – IgA de superfície	1190	2	
IGF-1(ng/ml) fator de crescimento insulino dependente	157	263.000	
SP(ng/ml) substância P = pepetideo neurotransmissor	0,157	0,071	
NGF (pg/ml) fator de crescimento neuronal	468	54	
PDGF(ng/ml) fator de crescimento derivado de plaqueta	1,33	15,4	
Albumina(mg/ml)	0,023	53	
Lactoferrina	1650	266	

Fonte: arquivo pessoal elaborado a partir das referências<sup>32,33,34,35</sup>

Estudos da imunofisiopatologia dos distúrbios da superfície ocular tem fornecido valiosas informações sobre os moduladores imunobiológicos. Estes moduladores concentraram-se na regulação das vias inflamatórias imuno mediadas do tipo Th1 e Th2 que inibem várias citocinas (por exemplo, IL-1, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) anticorpos (por exemplo, IgE) e outros marcadores de várias linhas celulares (por exemplo, linfócitos T ativados, também denominado antígeno 1 associado a funções linfocitárias-LFA1)<sup>36</sup>.

A maior parte dos sintomas apresentados por pacientes portadores da SOS é secundária a inflamação crônica da unidade funcional lacrimal resultante de uma perda de integridade do filme lacrimal e de sua correspondente função normal. Isso leva à redução da capacidade da superfície ocular de responder aos desafios ambientais<sup>37</sup>. A causa subjacente da disfunção do filme lacrimal é a alteração dos componentes aquoso, mucinoso e lipídico da lágrima. Isto pode ser secundário a uma doença autoimune sistêmica ou evento autoimune local. A sequência dos eventos envolvendo a instabilidade do filme lacrimal seguido de hiperosmolaridade, inflação culminam quase sempre com a lesão de córnea<sup>37</sup>.

Figura 1 – Representação esquemática dos eventos dos portadores de SOS



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

A falta de suporte androgênico sistêmico para a glândula lacrimal demonstrou ser um fator facilitador no início deste tipo de fisiopatologia. A secreção lacrimal é controlada pela unidade funcional lacrimal da superfície ocular, pela glândula lacrimal principal e pela inervação interligada. Se qualquer parte desta unidade funcional estiver comprometida, a glândula lacrimal suporta a superfície ocular. Fatores como inflamação neurogênica e envolvimento de células T na patogenia da doença, bem como modelos animais recentemente desenvolvidos de inflamação da superfície ocular são discutidos<sup>38</sup>.

## 2.2 - A Síndrome do Olho Seco (SOS)

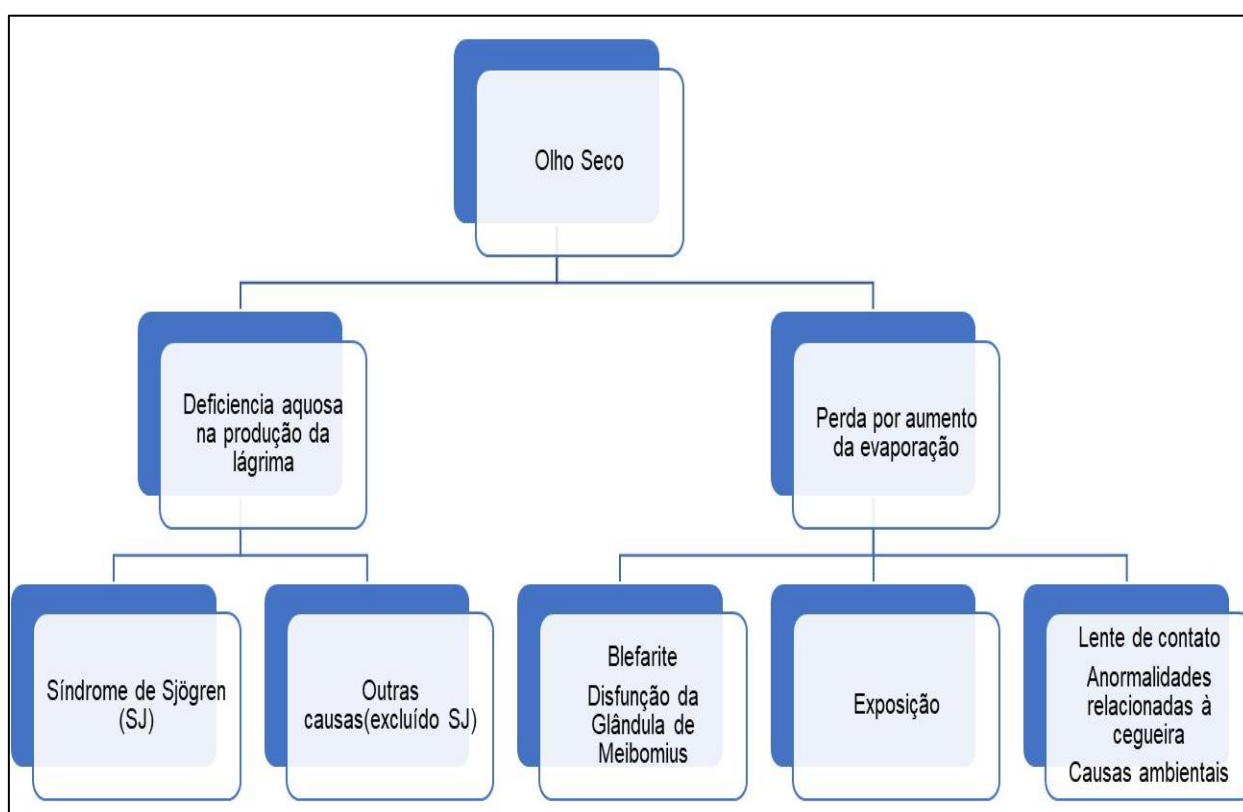
Ao iniciar a pesquisa de Síndrome do Olho Seco identificou-se uma série de questionamentos sobre a importância de um estudo integrativo e sistemático comprovando a eficácia do soro autólogo.

De acordo com consensos recentes, a síndrome do olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em desconforto,

distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com dano potencial à superfície ocular<sup>39</sup>.

Didaticamente pode se classificar o diagnóstico diferencial da SOS conforme representado na figura abaixo. A síndrome de Sjögren (SS) é doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia auto-imune, com distribuição mundial. Quando excluída a Síndrome de Sjögren, as outras causas podem envolver: deficiência lacrimal primária, obstrução do ducto da glândula lacrimal, reflexo de piscar bloqueado e uso de determinadas drogas sistêmicas como anti-histamínicos, antidepressivos, antiespasmódicos, diuréticos, pílula anticoncepcional e terapia hormonal<sup>40,32</sup>.

Figura 2 – Diagnóstico Diferencial da SOS



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Para o resgate da importância da lágrima, sua constituição/composição e de como a mesma é formada é importante lembrar que a superfície ocular é uma unidade complexa que compreende vários tecidos epiteliais e glandulares (córnea, conjuntiva bulbar e palpebral, glândulas lacrimais e acessórias). Estes tecidos formam a proteção que reveste e protege a superfície ocular permitindo uma visão clara<sup>19</sup>.

A lágrima normal corresponde a uma mistura complexa envolvendo proteínas antimicrobianas, fatores de crescimento, citocinas, mucina secretada pelas *Globet Cells* com viscosidade controlada e atuante no controle da osmolaridade por intermédio da riqueza de seus eletrólitos. Todos esses elementos em conjunto, associando as imunoglobulinas IgA, IgM, IgG, IgE e os fosfolípidos tem uma função no filme lacrimal saudável, oferecendo clareza ótica adequada, aumentando o poder de refração, trazendo conforto a superfície ocular e lubrificando-a, protegendo contra agressões ambientais e infecciosas, lembrando que as proteínas antibacterianas, anticorpos e complemento estão presentes na lágrima<sup>41</sup>.

Acrescentando ainda o papel das lágrimas reflexas que expulsam imediatamente as partículas invasoras quando estas atingem a superfície ocular, o ambiente trófico para o epitélio corneano que se encontra em constante renovação, os eletrólitos. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> é responsável em manter o pH e o equilíbrio, ou seja, a homeostase ocular. Os fatores de crescimento remodelam feridas e, portanto, auxiliam também na epitelização contínua da superfície ocular. Os fatores antioxidantes ainda, que previnem o envelhecimento das células e atuam na superfície ocular, o fazem de forma orquestrada com células locais<sup>1,13</sup>.

Os hormônios circulantes também exercem um papel importante na composição da lágrima (Quadro 2), sendo que os efeitos mais conhecidos são aqueles exercidos pelos hormônios sexuais e pela insulina e estão envolvidos na fisiopatologia da SOS<sup>1,13</sup>.

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

Hormônio	Efeito
ACTH	Aumento da secreção proteica
Andrógenos	Aumento do conteúdo proteico, da atividade enzimática, diminuição da inflamação e regulação da secreção lipídica
Estrógeno	Redução da secreção de muco e do volume da lágrima
GH (Hormônio de crescimento)	Aumento do peso glandular, sem efeito na secreção proteica
Glicocorticoides	Redução do volume lacrimal
Insulina	Manutenção da estrutura e função da glândula lacrimal, aumento da secreção de IgA
Prolactina	Aumento da produção lacrimal

Fonte: arquivo pessoal, 2019.

O filme lacrimal, também conhecido simplesmente por lágrima, é um líquido produzido por um conjunto de glândulas e células, sendo uma das mais importantes defesas oculares contra infecções, além de manter nossos olhos umedecidos, lubrificados e nutridos através do mecanismo de piscar. É composto por três camadas: uma oleosa lipídica, uma camada de água e, por último, uma mucosa. A camada lipídica, a mais externa, é responsável por proteger e atrasar a evaporação da camada aquosa. Esta contém oxigênio (para oxigenação corneana), sais minerais, complexos imunológicos, entre outras substâncias e é responsável pela proteção e nutrição ocular, como também por manter uma superfície óptica lisa e regular. Já a camada mucosa, age diretamente na córnea para que a lágrima possa ser espalhada uniformemente por todo o olho. O filme lacrimal é produzido através de processos locais, pelas glândulas oculares, e ao mesmo tempo por processos nos sistemas nervoso autônomo e endócrino<sup>42</sup>.

A síndrome do olho seco é acompanhada pelo aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular<sup>43</sup>.

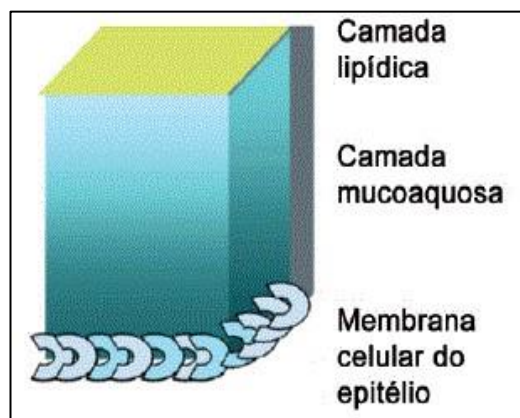
O desenvolvimento desta síndrome ou doença possui duas fases: na primeira, um ou mais estímulos ambientais iniciam, em indivíduos susceptíveis, a agressão aos tecidos envolvidos. Na segunda, os desdobramentos, sejam neuropáticos, metabólicos e/ou inflamatórios levam à instabilidade do filme lacrimal, à diminuição da secreção lacrimal, aumento da evaporação ou alteração da composição da lágrima<sup>44</sup>.

As repercussões na superfície ocular seguem a perpetuação desse processo. Trata-se de desordem comum, afetando uma porcentagem significativa da população, principalmente adultos acima de 40 anos e mulheres. A prevalência é similar em todo o mundo, com taxas variando entre 7% e 33%<sup>45,46</sup>.

Embora existam portadores assintomáticos, a maioria tem como principais sintomas relatam sensação de corpo estranho, queimação, prurido, fotofobia, visão embaçada e lacrimejamento excessivo e podem causar impacto na qualidade de vida. Possíveis complicações relacionadas à doença incluem ceratite, úlcera de córnea, neovascularização, afinamento e até mesmo perfuração da estrutura do filme lacrimal. O filme lacrimal é composto por duas camadas: uma fina camada lipídica superficial produzida principalmente, mas não só, pelas glândulas meibomianas, sua principal função é retardar a evaporação e manter o filme lacrimal uniforme sobre a superfície e a córnea, indicando, acima da membrana celular do epitélio da córnea,

uma camada com muco de densidade regressiva à medida que se afasta da superfície e uma camada lipídica mais superficial, conforme figura 3<sup>47</sup>.

Figura 3- Estrutura ilustrativa do filme lacrimal



Fonte: [edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/Olho\\_aula\\_anatomofisiologiaUSP\\_2017\\_texto.pdf](http://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/Olho_aula_anatomofisiologiaUSP_2017_texto.pdf)

As alterações patológicas na composição da lágrima resultam de disfunção da Unidade Funcional Lacrimal (LFU: *Lacrimal Functional Unity*), a qual consiste de um sistema integrado que inclui as glândulas lacrimais, a superfície ocular (córnea, conjuntiva e glândulas meibomianas), as pálpebras e os nervos sensoriais e motores que as integram. A LFU mantém a superfície ocular saudável através do funcionamento adequado do filme lacrimal, que confere proteção, lubrificação e ambiente adequado para renovação de células epiteliais da córnea, responde a influências ambientais, endocrinológicas e hormonais<sup>48</sup>.

Hiperosmolaridade é a alteração na composição da lágrima que ocorre na maioria dos casos de olho seco. É referida como padrão-ouro para o diagnóstico de olho seco e reconhecida como estímulo pró-inflamatório no desenvolvimento da doença. Resulta em diferenciação anormal e perda acelerada das células epiteliais da superfície ocular, levando à instabilidade do filme devido à ausência do glicocálix produzido por estas células, com consequente perda da camada hidrofílica na superfície da córnea, e em alteração na barreira antimicrobiana<sup>49</sup>.

Além disso, a perda das células epiteliais deixa as terminações nervosas corneais expostas a insultos ambientais, levando ao desconforto ocular crônico. Inflamação da superfície ocular pode ser tanto causa como consequência do olho seco: a disfunção das glândulas lacrimais altera a composição da lágrima, levando a

um estado de hiperosmolaridade e estimulando a produção de mediadores inflamatórios, que por sua vez levam à disfunção das glândulas secretórias<sup>50</sup>.

O processo inflamatório agudo leva a uma resposta imunológica adaptativa e pode também ser desencadeado por estresse irritativo crônico, como uso de lentes de contato, e doenças sistêmicas autoimunes. Essa cascata incita a desregulação do sistema imunológico, desencadeando um ciclo vicioso de eventos que causam subsequentes danos à superfície ocular. Os sintomas associados a esses eventos incluem ardor, irritação, vermelhidão, fotofobia e visão turva. A natureza crônica do processo da doença pode causar alterações permanentes na superfície ocular e anexos<sup>51</sup>.

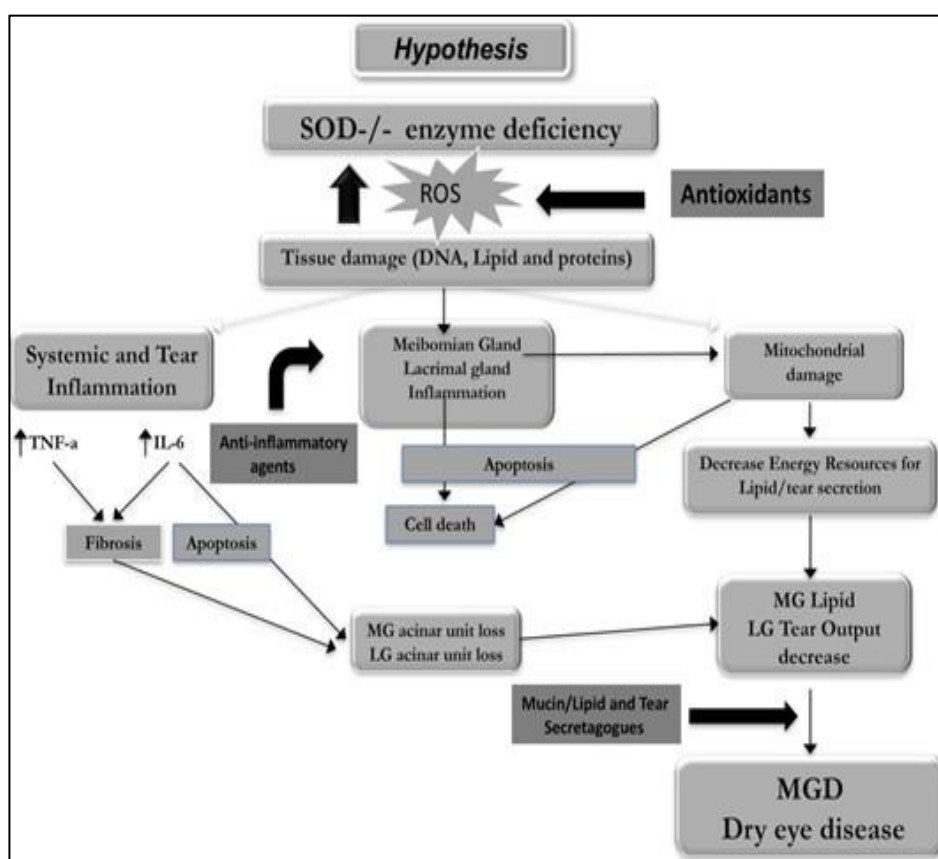
Independentemente do estímulo inicial, portanto, ocorre um ciclo vicioso inflamatório na superfície ocular, levando à gradual disfunção das células responsáveis pela secreção ou retenção da lágrima. Outro fator atualmente reconhecido na patogênese do olho seco é o estresse oxidativo, com liberação de radicais livres e espécies reativas ao oxigênio que podem causar apoptose e necrose celular. O estresse oxidativo tem sido associado a várias condições sistêmicas, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer, além de atuar em doenças oculares como degeneração macular relacionada à idade, catarata, uveíte, retinopatia da prematuridade e alterações corneanas. A lesão celular causada pelos radicais livres é resultante de peroxidação lipídica das membranas, modificação oxidativa de proteínas e dano oxidativo ao DNA<sup>29</sup>.

Há indícios de que o estresse oxidativo relacionado ao estado de hiperglicemia em casos de diabetes mellitus e resistência à insulina esteja envolvido na produção das alterações histológicas encontradas na glândula lacrimal de ratos, caracterizadas por mudanças na morfologia e acúmulo de inclusões semelhantes a lipofuscina. As variações fisiológicas que se desenvolvem com o envelhecimento também estão envolvidas na gênese do olho seco e incluem diminuição de volume e fluxo lacrimal, aumento da osmolaridade, perda da estabilidade do filme lacrimal e alterações na composição lipídica das glândulas de meibômio<sup>32</sup>.

Na figura 4 pode se ver que a suspeita da SOS pode levar também a hipótese de que estes indivíduos sejam deficientes congênitos em um sistema enzimático chave denominado superóxido dismutase (SOD). A SOS é um dos principais sistemas antioxidantes em todos os tecidos e é responsável pela remoção de espécies reativas de oxigênio (ROS) das células. Um desequilíbrio entre os

sistemas de eliminação de radicais livres e radicais livres nas lágrimas, glândula meibomiana e mitocôndrias pode resultar em inflamação do tecido, dano e acúmulo de espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica de membranas e finalmente dano oxidativo ao DNA que por sua vez levará a morte celular, apoptose e fenômenos de fibrose. O acúmulo de espécies reativas de oxigênio por deficiência de enzimas da família SOC nos tecidos oculares pode levar à doença da glândula Meibomiana e doença do olho seco<sup>52</sup>.

Figura 4 – Fisiopatologia do Processo Imune na SOS



Fonte: Obtido de Dogru *et al.*, 2018<sup>52</sup>.

### 2.3 – SOS primária e secundária

Clinicamente a síndrome do olho seco é definida em duas fases, primária e secundária. Na fase primária, além da ocorrência de olho seco acompanha-se boca seca na presença de auto - anticorpos, evidência de secreção salivar reduzida e biópsia de glândulas salivar menor positiva, enquanto que na secundária as características primárias associadas à evidência de outra doença autoimune do tecido

conectivo, como artrite reumatoide, que é a mais comum, lúpus eritematoso sistêmico, poliartrite nodosa, granulomatose de Wegener, esclerose sistêmica, esclerose biliar primária ou doença mista do tecido conjuntivo<sup>39</sup>. A secundária: apresentam basicamente a mesma característica primária associadas à evidência de outras doenças autoimunes do tecido conectivo, como artrite reumatóide, que é a mais comum, lúpus eritematoso sistêmico, poliartrite nodosa, granulomatose de Wegener, esclerose sistêmica, esclerose biliar primária ou doença mista do tecido conjuntivo<sup>39</sup>. Há que se destacar, que a SOS determina importante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, sendo atualmente foco de investigação. Este comprometimento pode ser comprado, por alguns autores à asma brônquica, ou mesmo ao procedimento de diálise que são submetidos os pacientes com insuficiência renal crônica<sup>40</sup>.

A abordagem da síndrome do olho seco deve ser global, ou seja, envolver a superfície ocular, o filme lacrimal, as glândulas, o próprio globo ocular e as pálpebras<sup>39</sup>.

O globo ocular é responsável pela detecção da luz e pela conversão em sinais elétricos, o olho humano é um receptor ativado pela luz, tem o diâmetro de aproximadamente de 2,5 cm e fica acondicionado dentro da cavidade orbital, uma caixa óssea protetora coberta por três camadas: túnica fibrosa, túnica vascular e retina. A Túnica Fibrosa é uma camada externa e densa de tecido conjuntivo fibroso denominado esclera, a parte “branca” do olho. Na parte anterior é transparente e saliente, recebendo o nome de córnea, uma camada que cobre a íris. A Túnica vascular segunda camada é intermediária e é onde está localizada a coroide, uma camada marrom escura rica em vasos sanguíneos que reveste a maior parte da esclera, encarregada de irrigar e de nutrir as células do globo ocular. Absorve os raios luminosos, não sendo assim refletidos para dentro do bulbo ocular. A coroide em conjunto com a lente (cristalino), o humor aquoso (um líquido claro, proporciona nutrientes à córnea e ao cristalino e ajuda a manter a forma esférica do olho, e o corpo vítreo (um líquido viscoso), funciona na alteração da visão para perto ou para longe (sistema de lentes convergentes)<sup>45</sup>.

As pálpebras por sua vez, são dobras de pele e músculo, cobrem os olhos durante o sono e, ao piscar, espalha as secreções lubrificantes na superfície do olho. Possuem fileiras de cílios que tem como função proteger o olho da luz, poeira e outras agressões do meio externo. O filme lacrimal recobre a superfície ocular externa e é

responsável pela lubrificação do epitélio corneano e conjuntival, proteção contra diferentes agressões externas, agentes infecciosos, traumas, meio ambiente e pela manutenção de uma superfície ótica regular. O filme lacrimal foi inicialmente descrito sendo composto por três camadas distintas: uma fina camada superficial lipídica, uma média aquosa e uma interna mucosa<sup>53</sup>.

No entanto, estudos recentes têm sugerido que as camadas aquosas e mucosa estão, na realidade, misturadas, formando um verdadeiro gel hidratado. A concentração de mucinas é progressivamente maior quando se avança para a parte interna do filme lacrimal, junto as microvilosidades epiteliais. A camada lipídica é a camada mais superficial do filme lacrimal e bastante complexa, o seu estado mais superficial é constituído por lipídeos hidrofóbicos ou não polares, por isso impedem a evaporação da lágrima. A camada lipídica da lágrima apresenta múltiplas funções como a diminuição da evaporação da camada aquosa subjacente, proteção da superfície ocular, atividade antibacteriana e por fim, formação de uma superfície ótima perfeita e regular. A secreção lipídica é produzida pela Glândula Meibomiana, cujos orifícios de drenagem estão presentes nas margens palpebrais<sup>54</sup>. É um processo contínuo, ocorrendo durante as 24 horas do dia e é controlado por vários estímulos neuronais, hormonais, vasculares e coadjuvado pela ação mecânica<sup>54,55</sup>.

Uma das principais causas da Síndrome do olho seco decorre do aumento da evaporação da lagrima por diminuição ou ausência total da camada lipídica que surge na disfunção da Glândula de Meibomius. A disfunção da Glândula Meibomiana provoca o rompimento na camada lipídica do filme lacrimal que afeta a taxa de evaporação lacrimal. Essa evaporação leva a quebra da hiperosmolaridade desencadeando o início de doença do olho seco. A Doença do olho seco e disfunção Glandular Meibomiana estão fortemente associadas de tal forma que muitos dos seus fatores de risco, sinais e sintomas se sobrepõem<sup>55</sup>.

#### **2.4- Causas da Síndrome do Olho Seco**

As causas de olho seco podem estar associadas a malformações genéticas, alterações endócrinas, nutricionais, imunológicas e neurológicas que por sua vez, podem ser potencializadas por modificações ambientais que reduzem a umidade do ar. Doenças relacionadas ao olho seco são frequentes e respondem por sintomas como sensação de falta de lágrima, coceira, dor, ardor, visão turva e falta de

lubrificação e em casos extremos, cegueira<sup>56,39</sup>. As causas mais comuns para o estabelecimento da síndrome do olho seco são<sup>39</sup>:

a) Envelhecimento: a produção de lipídios pelas Glândulas de Meibomius diminui o que provoca a evaporação mais intensa do filme lacrimal.

b) Mudanças hormonais: a produção de lágrimas está diminuída durante o período menstrual, na gestação e durante a menopausa, o que pode explicar a maior suscetibilidade das mulheres idosas para desenvolver a síndrome do olho seco.

c) Doenças autoimunes, incluindo tireoidites, artrite reumatoide, lúpus e esclerose múltipla afetam negativamente a produção de lágrimas.

d) Alguns tipos de medicamentos como antidepressivos, anti-histamínicos, descongestionantes nasais, sedativos, contraceptivos orais, betabloqueadores e diuréticos podem comprometer a produção de lágrimas.

e) Lentes de contato desestabilizam o filme lacrimal.

f) Algumas condições de saúde ocular, inclusive conjuntivite, deficiência de vitamina A, blefarite, queimaduras, traumas de face e dos olhos.

g) Fatores ambientais: baixas taxas de umidade do ar e temperaturas elevadas provocam maior evaporação do filme lacrimal. Da mesma forma, a exposição ao sol, vento, poeira e fumaça também causam olho seco.

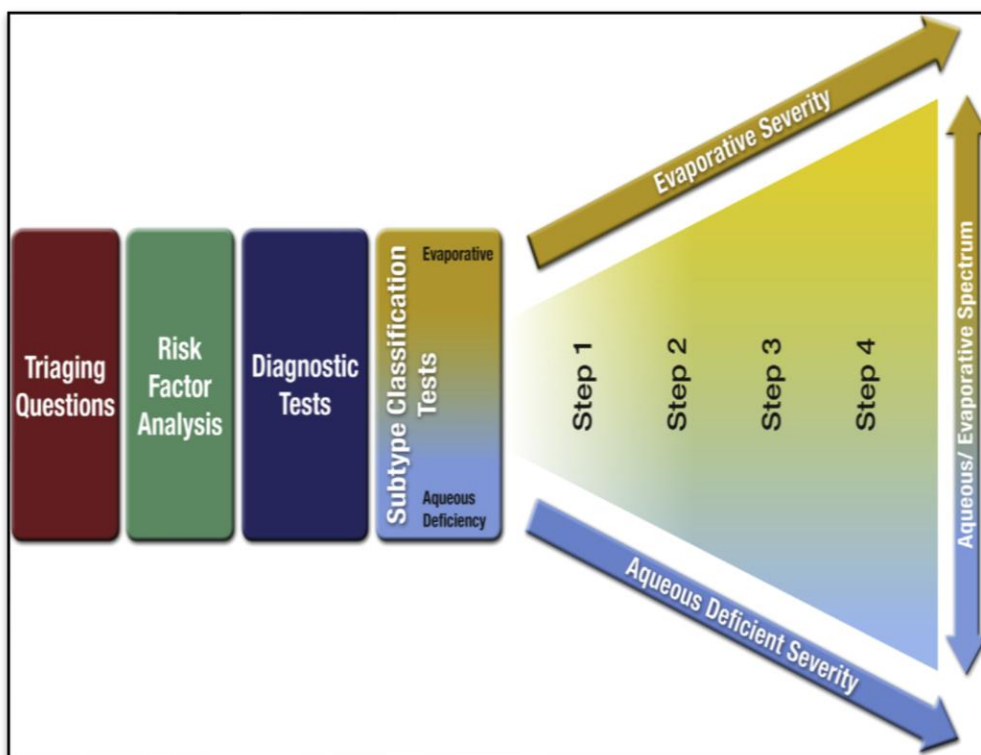
Em muitos casos de SOS ou em doenças avançadas é comum observar a sobreposição de dois ou mais mecanismos.

## **2.5 - Conduta internacional da SOS**

Academia norte-americana de Oftalmologia (AAO) estabelece conduta para o diagnóstico nos Estados Unidos, sendo a norteadora no mundo. Na conduta que a academia norte-americana divulga, listam-se a importância da triagem e anamnese médica, que identifica os fatores de risco associados para estabelecer os testes diagnósticos utilizados em cada caso. Esses testes diagnósticos auxiliam na classificação dos subtipos da Síndrome do olho seco, levando em consideração a evaporação e deficiência aquosa. A gravidade, portanto, da evaporação e deficiência aquosa definirá os diferentes graus de Síndrome do olho seco em 1, 2, 3, 4. O grau 1 e 2 é estabelecido como leve e moderado, podendo ser tratado sintomaticamente.

Para os graus 3 e 4, que são graves a AAO preconiza o uso do Soro Autólogo (AS) representado na figura 5.

Figura 5 – Gerenciamento da Síndrome do Olho Seco



Fonte; The Ocular Surface 15 (2017) 575-628

Além disto, a AAO fornece sugestões para minimizar a SOS<sup>57</sup>:

- 1 - Não usar secador de cabelo;
- 2 - Não permanecer em ambientes quentes;
- 3 - No inverno, adicionar umidade ao ar ou colocar uma panela de água perto do aquecedor;
- 4 - Proteger os olhos do vento usando óculos escuros;
- 5 - Aumentar a adição de ácidos graxos (ômega-3) à dieta e consumir sardinhas, salmão, atum, truta e anchova, pelo menos três vezes por semana, além de adicionar a linhaça diariamente à refeição.

## 2.6 - Diagnóstico objetivo da SOS

Através de sinais e sintomas e alterações da superfície ocular, por meio da biomicroscopia e de testes específicos e tempo de ruptura do filme lacrimal. No que se refere ao diagnóstico, além de história clínica para avaliar sinais e sintomas, vários

outros testes podem ser aplicados para analisar estabilidade do filme lacrimal, superfície ocular e produção/evaporação de lágrima<sup>39</sup>.

a) Teste de Schirmer1: deve ser realizado sem a instilação de colírios, em particular, o anestésico. Consideram-se normais os valores acima de 15mm, embora outros valores sejam vistos na literatura. O Teste de Schirmer1 pode sofrer alterações quanto ao seu resultado. Pessoas portadoras de um filme lacrimal anormal podem apresentar um teste de Schirmer normal, assim como as que apresentam um teste de Schirmer normal, podem ser portadoras de alterações do filme lacrimal. O teste de Schirmer embora isoladamente não permita o diagnóstico de olho seco, é o mais frequentemente utilizado porque é simples, fácil e de baixo custo. No entanto, está sujeito a numerosos fatores que podem confundir a interpretação dos resultados. Esses fatores incluem: fumo, influência hormonal (climatério e pós-menopausa), medicamentos e doenças da tireoide<sup>58,59</sup>.

b) Tempo de quebra do filme lacrimal- BUT (*break-up time*), que avalia a qualidade da lágrima produzida glândula lacrimal, ou seja, quanto tempo a lágrima permanece lubrificando e protegendo a córnea, para a realização é necessário o uso do corante fluoresceína verde e lâmpada de fenda com filtro de cobalto. Esse teste se apresenta de significativa relevância para pacientes que apresentam sintomas como falta da lágrima. O valor normal do BUT é de 10 segundos ou mais. Quanto menor o valor do BUT menor é a qualidade da lágrima<sup>59</sup>.

Para diagnosticar síndrome de olho seco seguindo orientações de consensos internacionais e suas implicações sistêmicas são também utilizados testes laboratoriais para identificação de auto- anticorpos (FAN: Fator antinúcleo, anti-Ro e anti- La), biópsia de glândula lacrimal e glândulas salivares menores. O pouco uso desses métodos na prática se deve ao baixo valor preditivo dos auto- anticorpos e a alta invasividade das biópsias<sup>60</sup>.

## 2.7 - Tratamento da SOS

O tratamento da síndrome do olho seco é predominantemente sintomático. Estudos avaliam desde educação ao paciente até o uso de medicações tópicas e sistêmicas. Dentre as tópicas destacam-se as lágrimas artificiais, os anti-inflamatórios (não hormonais, corticosteroides, ciclosporina A) e o soro autólogo<sup>57</sup>.

Medicações de uso sistêmico incluem ômega 3, tetraciclina e anti-inflamatórios. Quando houver falha no tratamento instituído, deve-se observar se esta ocorreu por incompreensão, não aderência às recomendações ou agravamento transitório das condições ambientais. Frente a isto uma revisão da estratégia terapêutica é recomendada para casos graves e resistentes ao tratamento. Dentre elas estão a enxerto de membrana mucosa, transposição do ducto da glândula salivar e transplante de membrana amniótica e de glândula salivar. É importante observar que muitas dessas técnicas não possuem avaliações comparativas por estudos clínicos ou de longo prazo<sup>39</sup>.

### **2.7.1 - Soro autólogo de Uso Ocular**

A utilização de soro autólogo em oftalmologia decorre da necessidade de encontrar um substituto lacrimal, que, além de umidificar, seja capaz de fornecer outros componentes das lágrimas<sup>32</sup>. O tratamento de patologias oculares com fluidos biológicos está sendo cada vez mais investigado e preconizado<sup>39,57</sup>.

Os efeitos positivos da aplicação de soro autólogo (SA) no tratamento de pacientes com olho seco são conhecidos desde 1984 devido à investigação da *Fox et al.*, na tentativa de usar lágrimas artificiais livres de conservantes<sup>41</sup>. No entanto, o desconhecimento do seu mecanismo de ação no nível da superfície ocular afastou a sua utilização da prática clínica, até que no final da década se começa a verificar um aumento do seu uso, graças ao trabalho do grupo japonês em 1986 e posteriormente aquele de Tsubota et al.<sup>5,61</sup>.

Recentemente, tem-se recorrido à sua utilização no tratamento de alterações severas da superfície ocular (secura grave dos olhos e alterações epiteliais persistentes), na ceratoconjuntivite, na síndrome da erosão recorrente, ou no tratamento adjunto da reconstrução da superfície ocular onde os tratamentos convencionais já não dão resposta. As lágrimas têm uma grande importância na estabilidade e na viabilidade do epitélio da córnea e conjuntiva devido à interdependência entre as diversas estruturas que formam a superfície ocular, como já foi dito<sup>62</sup>.

A córnea obtém os seus principais nutrientes (glicose, eletrólitos etc.) a partir do humor aquoso, os fatores de crescimento, as vitaminas e os neuropeptídeos que são essenciais para a proliferação, migração e diferenciação deste epitélio

provêm da glândula lacrimal<sup>33</sup>. Além disso, as lágrimas contêm ainda fatores antimicrobianos, nutrientes, propriedades mecânicas e ópticas. Assim, no caso do olho seco, o efeito tóxico sobre as células epiteliais aumenta e as lágrimas artificiais não conseguem promover a sua própria regeneração epitelial. O recurso a diferentes tipos de cirurgia com o objetivo de estimular a produção de lágrimas tem sido utilizado por vários cientistas<sup>63</sup>.

De todos os componentes que constituem o SA acredita-se que os mais importantes são os Fatores de Crescimento Epitelial (EGF), Fator de crescimento dos Fibroblastos (FCF-b), Vitamina A, fibronectina, albumina e neuropeptídios. Sendo assim, EGF acelera o processo de migração do epitélio celular, e tem efeitos anti-apoptóticos. FCF-b está envolvido na reparação a nível epitelial, e a vitamina A nos processos de metaplasia do epitélio(42). Por outro lado, as proteínas como albumina, comprovadamente, têm atividade anti-apoptótica, enquanto a fibronectina é um dos fatores mais importantes na migração celular. Além disso, o soro autólogo contém imunoglobulinas como a IgG, e lisozimas que lhe conferem um certo efeito bactericida e bacteriostático<sup>64</sup>.

Os efeitos do soro autólogo sobre a superfície ocular são determinados pelas suas inúmeras propriedades, como já foi referido. Este tema foi motivo de uma primeira investigação em 2014. O soro autólogo de uso ocular (SAUOC) apresenta ainda características que são muito semelhantes às das lágrimas no que se refere ao pH e à osmolaridade. Os estudos realizados com culturas de células epiteliais mostram que o soro preserva a integridade das membranas celulares e reforça o ATP intracelular a níveis mais elevados do que as lágrimas artificiais<sup>65</sup>.

### 3. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Em virtude da quantidade crescente e da complexidade de informações na área da saúde, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de artifícios, no contexto da pesquisa cientificamente embasada, capazes de delimitar etapas metodológicas mais concisas e de propiciar, aos profissionais, melhor utilização das evidências elucidadas em inúmeros estudos. Apesar de se encontrar um estudo de metanálise, publicado em 2017 que aponta avaliar os benefícios citados na literatura, o trabalho destaca que as evidências são de baixo nível e que trabalhos adicionais são necessários. Esta revisão foi realizada com cinco artigos<sup>27</sup>.

Nesse cenário, a revisão sistemática e de metanálise emerge como uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Diante do exposto optou-se por fazer uma revisão do tipo sistemática, estabelecendo-se a questão norteadora conforme indica manuais da Fundação Cochrane e do Ministério da Saúde Brasileiro: o soro autólogo contribui efetivamente para a melhora dos sinais e sintomas da síndrome do olho seco<sup>66,67</sup>.

#### 4. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o grande número de pessoas acometidas pela Síndrome do olho seco, suas dificuldades terapêuticas e risco de complicações, com base nos estudos recentes que apontam grande avanço com uso de colírio autólogo para uso ocular, viu-se a necessidade de avaliação dos benefícios de implementar essa técnica para contribuição para saúde pública no Brasil. Entre as justificativas para este estudo estão a validação científica e argumentação para se exigir o ressarcimento público da produção do SAUOC. Destaca-se que há hoje na literatura:

1 - Forte base científica sobre o uso de soro autólogo<sup>39,27</sup>;

2 - Riqueza de fatores de crescimento e proteínas cicatrizantes na composição do SAUOC<sup>32</sup>;

3 - O binômio: curva de envelhecimento mundial crescendo, com taxa de natalidade diminuindo, aponta para o aparecimento ainda maior de doenças crônico-degenerativas, entre elas a SOS<sup>68</sup>;

4- Aumento da temperatura mundial, uso cada vez mais frequente de ambientes condicionados<sup>68</sup>

5 - Poluição ambiental em crescimento, entre outras causas<sup>69</sup>.

Estes argumentos reforçam a abordagem personalizada do paciente com terapêutica de menor baixo custo, que aquele comercial, mas com resultados se não semelhantes, superiores, como forma de enfrentamento da crise econômica pela qual passa o país, em especial.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 – Objetivo geral**

- ✓ Avaliar os benefícios do soro autólogo de uso ocular.
- ✓ Apresentar os benefícios de SAUOC através de uma revisão sistemática e metanálise

### **5.2 – Objetivos Específicos**

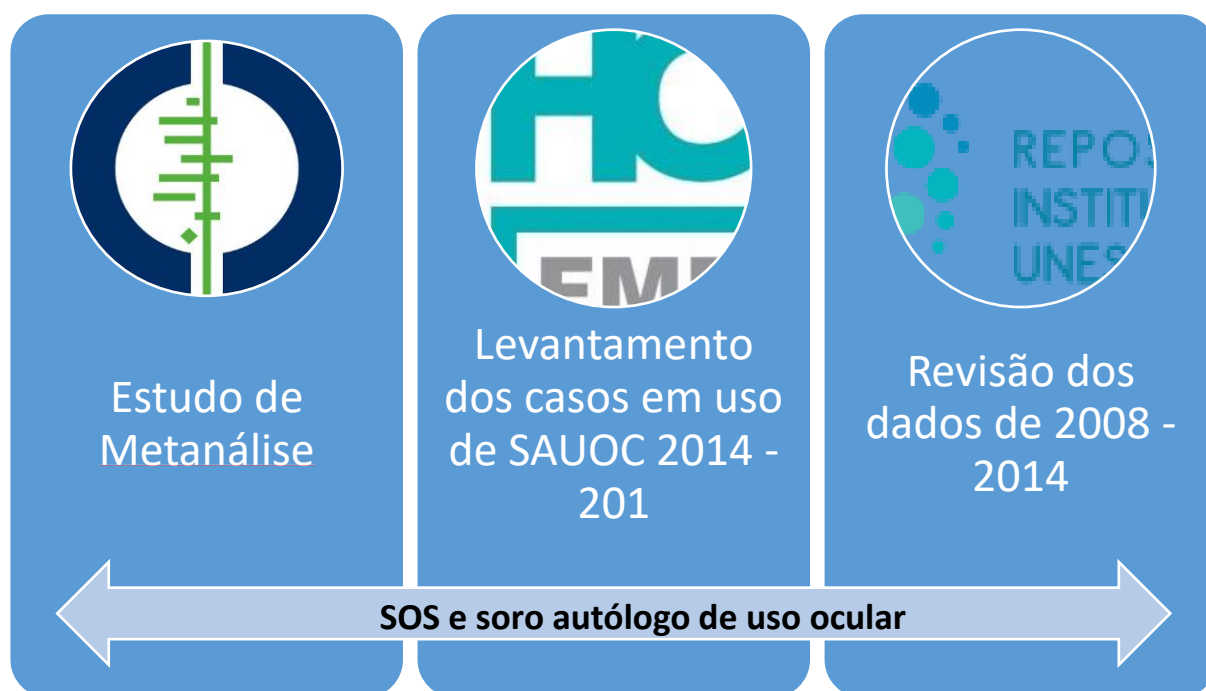
- ✓ Identificar os benefícios do uso de SAUOC na literatura através de estudo de metanálise
- ✓ Analisar os prontuários eletrônicos dos pacientes em uso de SAUOC no HCFMB-UNESP de 2014-2018 comparando com dados obtidos em trabalho anterior.

## 6. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu via Plataforma Brasil, CAAE nº82846318.1.0000.5411. O parecer de aprovação foi emitido 07/03/2018 sob parecer nº2.183.782 respeitando as exigências legais. Para o desenvolvimento foi necessária a participação efetiva do Ambulatório de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu com a colaboração do Prof. Álvio Issao Shiguematsu, pioneiro na indicação e acompanhamento dos pacientes portadores de Síndrome do Olho Seco no Hospital das Clínicas de Botucatu.

De forma didática, este trabalho envolveu 3 diferentes abordagens, conforme figura 6.

Figura 6 – Diferentes etapas do delineamento do trabalho



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Apesar de ser considerada a etapa II do trabalho, o levantamento de todos os pacientes começou a ser realizado no mês de maio de 2018. Paralelamente se levantavam os artigos científicos para leitura e análise de dados.

Após a abordagem pessoal e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação em pesquisa, os pacientes foram inicialmente

avaliados quanto ao status sorológico para o painel de doenças prevista na legislação brasileira para doação de sangue: Hepatites B e C, HIV, HTLV/II, Chagas e Sífilis. Os pacientes só foram efetivamente incluídos no protocolo de produção de Soro autólogo de Uso Ocular (SAUOC) se todas as sorologias não fossem reagentes. E após, nova avaliação do oftalmologista. Só assim, o paciente era encaminhado ao Hemocentro de Botucatu para a coleta de sangue para a produção do auto colírio.

O volume a ser coletado de cada paciente dependia da indicação do médico *versus* o número de gotas a ser administrado/dia e do local em que o paciente residia. Esta análise se fez necessária, pois pacientes que residiam fora do município de Botucatu tinham dificuldade em vir pessoalmente retirar o produto que ficava armazenado em condições de criopreservação a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Na maioria das vezes, eles se deslocavam para a consulta médica e coleta de sangue agendada para o mesmo dia, a liberação do auto colírio é para um mês. Na impossibilidade da retirada do produto pelo próprio paciente, quem realizava era o motorista do micro-ônibus da cidade, com documento médico e ou outro que o autorizasse.

### **6.1. Revisão Sistemática e Metanálise: o estado da arte do uso do soro autólogo no mundo**

Ao iniciar a pesquisa de Síndrome do olho seco com os pacientes tratados com o protocolo de lágrimas autólogas desde 2008, no ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC – FMB), foram levantados uma série de questionamentos sobre a importância de um estudo sistemático comprovando a eficácia do soro autólogo, diante dos entraves administrativos e de gestão para se definir quadro de funcionários para uma produção regular de soro autólogo. Diante disto, e da necessidade de dar *feedback* para a alta gestão do Hospital das Clínicas, uma revisão sistemática e metanálise foi elaborada.

Nesta etapa objetivou-se a busca ativa de informações na base de dados *PubMed* para compor a revisão sistemática.

A revisão sistemática envolve um método de investigação científica com planejamento e reunião de estudos originais, sintetizando os resultados de múltiplas investigações primárias através de estratégias que limitam vieses e erros aleatórios. Usa métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos relevantes sobre uma questão claramente formulada.

Neste trabalho a questão norteadora utilizada foi: **os pacientes em uso de soro autólogo se beneficiam desta modalidade terapêutica?**

A metanálise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária. Trata-se, portanto, da análise estatística de resultados de diferentes estudos individuais, randomizados, do tipo coorte, ou estudo de casos com o objetivo de integrá-los, combinando e resumindo seus resultados. Ela se diferencia de uma revisão tradicional ou da integrativa, pois tem foco em uma questão norteadora, a estratégia de busca dos artigos publicados é absolutamente explícita e com seleção de pacientes baseado em critérios uniformes de inclusão e exclusão<sup>71</sup>.

Utilizou-se como referência para a escolha da metodologia desta revisão sistemática, as recomendações do manual *Cochrane Handbook for Intervention Reviews* produzido pela *Cochrane* que orienta a produção de revisões sistemáticas<sup>72,73</sup>. A produção desta dissertação foi baseada no *MOOSE statement* para garantir que todas as etapas do estudo fossem reportadas claramente<sup>74,75</sup>. Foi utilizada apenas a base de dados *Pubmed* e *Web of Science*. A data da última busca foi 10 de dezembro de 2018. Esta pesquisa incluiu estudo de 2 grupos de tratamento. Grupo1: pacientes em uso Soro Autólogo e grupo 2 pacientes em uso de lágrima artificial, nas diferentes formas de produtos comercializados.

O tipo de estudo realizado foi o de revisão sistemática de protocolos clínicos comparando o SAUOC com Lágrima Artificial. Quanto ao local do estudo, o mesmo foi realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. Levando em consideração os componentes da pesquisa seguindo o anagrama PICOS, onde P representa a População de Paciente estudada, I = Intervenção (tipo de tratamento), Comparação, *Outcomes* (desfecho), e S = *Study*, ou tipo de estudo, tem-se respectivamente: estudo feito em portadores da Síndrome do Olho Seco, em uso de soro autólogo a 20% comparado com lágrima artificial disponível no mercado, cujo desfecho esperado foi a melhora dos sintomas e o tipo de estudo analisado foram protocolos clínicos<sup>67</sup>. Os dados deste delineamento estão representados no quadro 3. O desfecho primário esperado era de que os pacientes portadores de SOS se beneficiassem efetivamente desta modalidade terapêutica quando comparados com o uso da lágrima artificial. O desfecho secundário esperado era de melhora dos sintomas clínicos apresentado pela síndrome.

Quadro 3 – Componentes da pesquisa seguindo anagrama PICOS

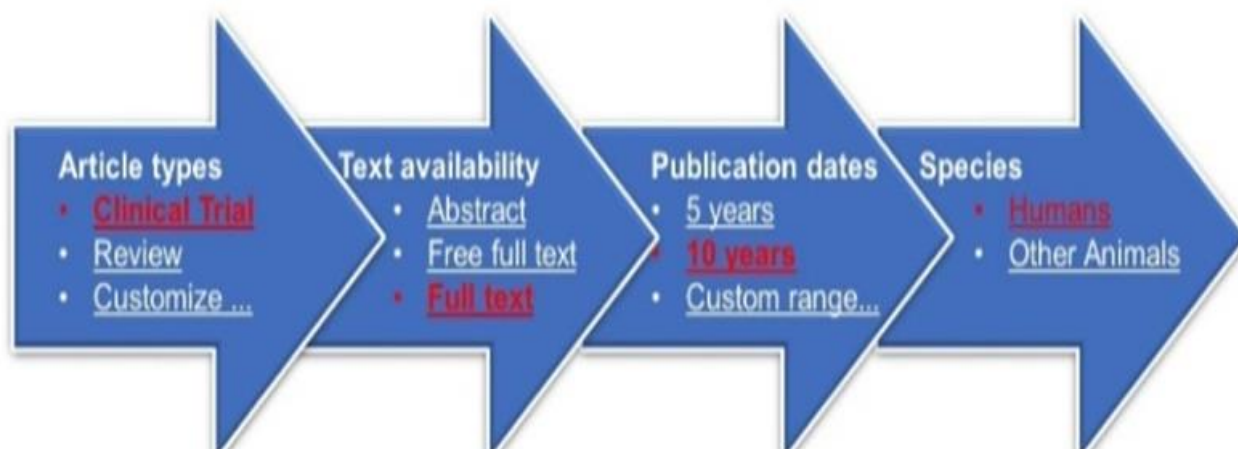
Descrição	Abreviação	Componente da pergunta
População estudada	P	Portadores de Síndrome do Olho Seco
Intervenção	I	Uso de Soro autólogo de uso Ocular
Comparação	C	Lágrimas Artificiais (produtos comerciais)
Desfecho ( <i>outcome</i> )	O	Melhora dos sintomas
Tipo de estudo	S	Protocolos clínicos

Fonte: Elaborado conforme Manual de Diretrizes do Ministério de Ciência e tecnologia<sup>67</sup>.

Os descritores foram utilizados nesta pesquisa foram em português (soro autólogo, síndrome do olho seco) e em inglês (*autologous serum, dry eye syndrome, autologous serum eye drops*) no sentido de identificar entre os trabalhos já publicados, quais eram protocolos clínicos. Estes unitermos estão de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS)<sup>76</sup>.

Quanto ao período analisado, inicialmente se buscaram artigos na base de dados do *PubMed* em qualquer período, posteriormente foram sendo aplicados filtros para o melhor delineamento da pesquisa nas bases de dados conforme registra a figura 7. Os filtros escolhidos estão marcados em vermelho<sup>10</sup>.

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



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Quanto à Coleta de dados e análise/seleção dos estudos, foram realizados por dois revisores (o pesquisador e a orientadora) que selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica nas bases de dados *on-line*.

A extração de dados foi realizada também por dois revisores que extraíram os dados dos artigos incluídos de forma independente, onde as divergências foram resolvidas através de discussão e consenso com um terceiro revisor. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair todas as informações de interesse.

Para dados dicotômicos, foram apresentados os resultados como razão de chances (*odds ratio*) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para dados contínuos, apresentaram-se os resultados com diferença de média (DM), com IC de 95%.

Foi utilizado o programa *RevMan* (Review Manager 5.3) disponibilizado gratuitamente pela Fundação Cochrane para realizar a metanálise dos estudos clínicos identificados, com intervalo de confiança (IC) de 95% e OR<sup>66</sup>.

No caso da heterogeneidade clínica significativa ( $I^2 > 50\%$ ) usamos a análise de subgrupo para plotar os resultados dos ensaios clínicos. As análises de subgrupo são análises secundárias, nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características comuns e os desfechos analisados são realizados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essa característica. Nesta revisão, a análise de subgrupo foi planejada nos seguintes casos: 1). Avaliar os benefícios de soro autólogo de uso ocular e 2).

Identificar através de ensaios clínicos a melhora dos sinais e sintomas após o início do tratamento.

## 6.2 Pacientes em uso de SAUOC no período de 2014-2018

Nesta etapa do trabalho, com a efetiva participação do Ambulatório de Olho Seco da Disciplina de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, após a identificação do grupo de pacientes alvo, os mesmos foram entrevistados para a exposição dos objetivos do trabalho e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa (TCLE).

Desta forma foram definidos os critérios para inclusão e exclusão para o estudo. Estes critérios estão listados no quadro 4.

Quadro 4 – Critérios de Inclusão e Exclusão para o estudo

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Ser maior de 18 anos;	Menor de 18 anos;
Ter diagnóstico de SOC	Não ter diagnóstico de SOS
Aceitar participar da pesquisa	Não aceitar participar da pesquisa
Ser soro não reagente para doenças com disseminação hematológica.	Sorologia positiva para Hepatite B, C, HIV, HTLV, Sífilis e Doença de Chagas.
	Neoplasias disseminadas pelo sangue.

Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Aplicando os critérios descritos no quadro 4 foram identificados 15 pacientes. Outros seis pacientes foram excluídos deste estudo por não terem indicação de SAUOC em função de soro reatividade para doenças transmissíveis pelo sangue, neoplasia, ou mesmo, não aceitarem participar da pesquisa. Todos os pacientes foram submetidos inicialmente a um período sem medicação, denominado *washout* (todos vinham de uso de lágrimas artificiais disponíveis no mercado). Não foi possível mantê-los em tempo maior sem medicação em função da sintomatologia. Este período variou de sete a 15 dias, na possibilidade da gravidade do caso.

Para efeito de análise foram considerados dados objetivos que correspondem aos testes realizados pelo oftalmologista antes do início do tratamento com SAUOC e 30 dias depois. Como dados objetivos estão: teste de Schirmer e

Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal (BUT). Foram considerados dado confirmável, a informação do paciente do grau de hiperemia (vermelhidão) percebido. Este dado pode ser confirmado ou não pelo médico. Dados subjetivos são aqueles referentes aos sintomas referidos pelos pacientes, que não há como verificar de forma objetiva, quadro 5.

Quadro 5 – Indicadores objetivos, confirmáveis e subjetivos analisados

Dados Objetivos	Dados confirmáveis pelo Oftalmologista	Dados Subjetivos - Intensidade dos Sintomas Observações do Paciente (SIC) -
Teste de Schirmer	Hiperemia (vermelhidão)	Ardência
Teste de tempo de quebra do filme lacrimal (BUT)	Nitidez visual	Prurido
		Secura

Fonte: arquivo pessoal, 2019.

### 6.2.1 Teste de Schirmer

Corresponde a avaliação da produção da lágrima pela glândula lacrimal. Existem 2 tipos de Teste de Schirmer: Tipo I (usado neste trabalho), sem o uso de anestésico. Mede a produção total da lágrima aquosa: basal e reflexa, com valor normal 10 mm em 5 minutos. O tipo II que consiste em pré estimulação não foi usado neste trabalho. Na figura 8 pode ser observado detalhe técnico da realização do Teste de Schirmer tipo I, sem anestésico nem prévia estimulação<sup>39,49,56</sup>.

Figura 8 – Detalhe da realização do Teste de Schirmer



Fonte: <https://www.innovativeeyecare.com.au/>

### 6.2.2 Teste do Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal/ *break-up-time* (BUT)

É um teste que, através de um corante (fluoresceína), permite analisar o grau de proteção da superfície ocular (córnea e conjuntiva) oferecido pela lágrima. Este exame visa medir o tempo necessário para que o filme lacrimal se quebre na superfície ocular. Quanto mais instável for o filme lacrimal, menor o tempo para a ruptura. O exame é realizado através da coloração da lágrima com uma substância chamada fluoresceína, sendo que o paciente precisa manter o olho aberto para este procedimento. Depois da lágrima colorida, o filme lacrimal recebe uma luz azul de cobalto e será então medido o tempo entre a última piscada e a ruptura do filme lacrimal<sup>49</sup>.

Para a realização correta do teste, cuidados devem ser adotados: observar se o ar condicionado está desligado e o paciente deve ser colocado em posição que não receba corrente de ar, além da sala estar semi escurecida, tendo em vista que o teste usa agentes fluorescentes. Para a interpretação é levado em consideração os valores de consenso da Associação Americana de Oftalmologia, quadro 6.

Quadro 6 – Interpretação dos Valores (em segundos) do Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal

Interpretação	Valores em segundos
<b>Normal</b>	>15
<b>Cuidado</b>	Entre 10 e 15
<b>Perigo</b>	<10

Fonte: extraído de DEWS, 2017<sup>39</sup>.

O Exame de Tempo de Ruptura do Filme lacrimal, associado ao teste de Schirmer, são usados para identificar tratar o Olho Seco<sup>39</sup>.

Quanto aos sintomas de mais difícil medição pelo oftalmologista, considerados, portanto, indicadores subjetivos, foram considerados os de baixo nível de evidência: ardência, prurido e sensação de secura nos olhos. A hiperemia/vermelhidão e a nitidez visual foram consideradas de nível de evidência intermediário, pois podem ser verificados pelo médico. Os resultados dos testes de Schirmer e Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal, são considerados indicadores de elevado nível de evidência.

Levando em consideração os indicadores de elevado nível de evidência, segundo a Associação Norte Americana de Oftalmologia em seu consenso de 2017, tem se a classificação do grau da SOS, quadro 7.

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

Classificação da Gravidade da SOS	Resultado do Teste de Schirmer em mm	Resultado do Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal – BUT ( em segundos)
<b>Leve</b>	10-15	8-10
<b>Moderada</b>	5-10	5-8
<b>Grave</b>	< 5	< 5

Fonte: extraído de DEWS, 2017<sup>39</sup>.

### 6.3 Revisão dos dados dos pacientes que fizeram uso de SAUOC de 2008-2013

Este foi o período inicial da produção de soro autólogo pelo Laboratório de Engenharia Celular do Hemocentro. Durante este período não havia sistema informatizado de prontuário eletrônico, portanto foram utilizados os dados arquivados no Laboratório e aqueles envolvendo a dissertação de Mestrado de Juliana Baldassarre Raveli Martins, defendida em 2014<sup>65</sup>.

#### **6.4 Análise estatística dos pacientes em Uso de SAUOC no período de 2014-2018**

Esta etapa do trabalho foi realizada com a colaboração do prof. Rafael Plana Simões, do departamento de Biotecnologia do Curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia/ Faculdade de Ciências Agrônomicas/UNESP. Para o presente estudo foi realizado o teste de correlação de Spearman entre as diferenças de cada variável de estudo pré-tratamento e pós-tratamento, incluindo na análise, a idade dos pacientes. Além disso, foi utilizado a análise ROC para verificar se existe diferença de resposta ao tratamento considerando o sexo como variável de classe. Foram considerados valores estatisticamente significativos aqueles com área abaixo da curva *receiver operating characteristic* (ROC) e *área under the roc curve* (AUC) maior que 0,75. Já o teste t de *Student* pode ser utilizado para avaliar se há diferença significativa entre as médias de duas amostras. Para o respectivo trabalho foi utilizado o teste T com nível de confiança de 95% (valor de  $p$  menor que 0,05)<sup>77</sup>.

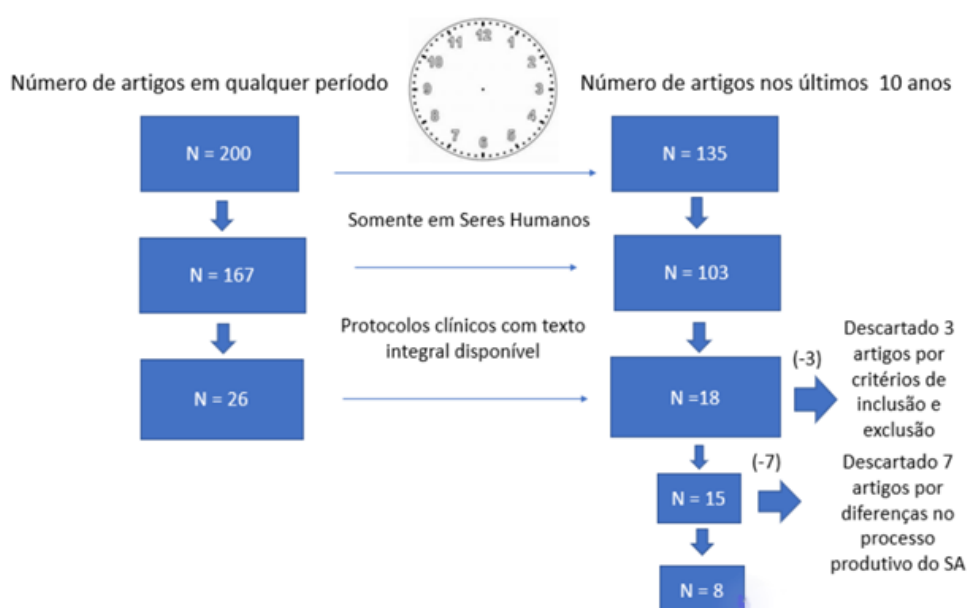
## 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apresentação dos resultados se dará de forma efetiva em duas partes: a primeira envolvendo o estudo de metanálise que gerará o primeiro artigo a ser publicado. A segunda parte corresponde aos dados do estudo com pacientes do ambulatório de Síndrome do Olho Seco/ Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### 7.1 Revisão Sistemática e Metanálise: o estado da arte do uso do soro autólogo no mundo

A busca na base de dados do *Pubmed* sem a delimitação de período identificou até 10 de dezembro de 2018 duzentos artigos publicados com os termos utilizados. Aplicando o filtro de apenas artigos em seres humanos, este número foi de 167 e com o novo filtro incluindo a exigência de artigos de *clinical trials*, encontrou-se 26 publicações. Levando em consideração de que se trata de uma terapêutica com grande evolução na última década, optou-se por este filtro que com os respectivos descartes chegou a um **N** (conjunto de números naturais não-nulos) de 8 artigos a serem analisados<sup>78</sup>, figura 9.

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



Diante da hipótese de que o colírio de soro autólogo seria o ideal para o tratamento da SOS refratária aos produtos comercializados, identificou-se a necessidade de realizar um estudo sistemático e criterioso para analisar os artigos publicados com o tema. No presente estudo a pergunta norteadora utilizada foi: o soro autólogo contribui efetivamente para a melhora dos sinais e sintomas da síndrome do olho seco? Nesse cenário, para a revisão sistemática, foi utilizado a base de dados *Pubmed*, com as palavras-chave: *autologus serum eye drops*. Essa revisão buscou identificar os artigos que usaram soro autólogos *versus* lágrimas artificiais como colírios convencionais<sup>78</sup>.

No quadro 8 registram-se os autores dos referidos artigos, o nome do trabalho, o periódico em que foi publicado, o número de pacientes incluídos no estudo e o número de olhos envolvidos com soro autólogo e lágrimas artificiais. Foram envolvidos neste estudo um total de 351 pacientes, dos quais, 575 olhos foram avaliados. Isto se deve, pois nem todos os pacientes tiveram avaliação nos dois olhos, quadro 8, tabela 1.

A distribuição dos artigos, segundo o ano de publicação foi: em 2011<sup>2</sup>, 2012<sup>1</sup>, 2014<sup>3</sup>, 2017<sup>1</sup> e 2018<sup>1</sup>, portanto, 5 dos artigos publicados nos últimos 5 anos.

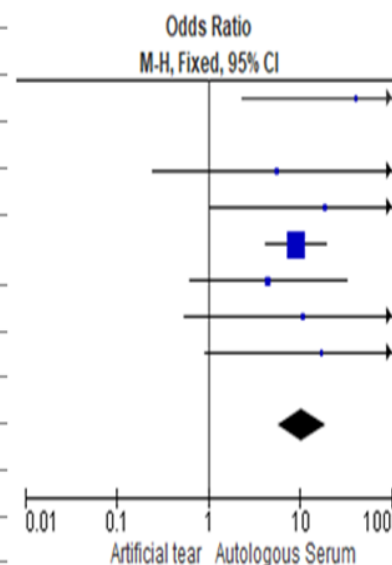
Quadro 8 – Lista de Trabalhos utilizados na metanálise

	<b>Autores</b>	<b>Título do trabalho</b>	<b>Periódico</b>	<b>Número de pacientes n=</b>
1	Akcam HT; Unlu M; Karaca EE; Yazici H; Aydin B; Hondur AM.	<i>Autologous serum eye drops and enhanced epithelial healing time after photorefractive keratectomy.</i>	ClinExpOptom. 2018 Jan;101(1):34-37. doi: 10.1111/cxo.12574. Epub 2017 Jul 18	60
2	Botella AJ; Peiróz-Márquez JF; Márques K; Cambero NM; Otaolauruchi JS.	<i>Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares</i>	Farm Hosp. 2011;35(1):8—13	42
3	CelebiARC; Ulusoy C e Mirza GE.	<i>The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study</i>	GraefesArchClinExpOphthalmol. 2014 Apr;252(4):619-26. doi: 10.1007/s00417-014-2599-1. Epub 2014 Feb 25.	20
4	Jirsova K; Brejchova K, Krabcova I; FilipecM; Fakih AA; Palos M e Vesela V.	<i>The Application of Autologous Serum Eye Drops in Severe Dry Eye Patients; Subjective and Objective Parameters Before and After Treatment</i>	CurrentEyeResearch, 2014; 39(1): 21–30 ISSN: 0271-3683 print / 1460-2202 online DOI: 10.3109/02713683.2013.824987	17
5	Mukhopadhyay S; Sen,S; DattaH.	<i>Comparative role of 20% cord blood serum and 20% autologous serum in dry eye associated with Hansen's disease: a tear proteomic study</i>	BJO Online First, published on August 19, 2014 as 10.1136/bjophthalmol-2013-304801	144
6	SharmaN; Goel M; Velpandian T; Titiyal JS; Tandon R; Vajpayee RB.	<i>Evaluation of Umbilical Cord Serum Therapy in Acute Ocular Chemical Burns</i>	IOVS, February 2011, Vol. 52, No. 2	32
7	Urzua CA; Vasquez DH; Hernandez H; Alfaro J Huidobro A;	<i>Randomized Double-Blind Clinical Trial of Autologous Serum Versus Artificial Tears in Dry Eye Syndrome</i>	CurrentEyeResearch, 37(8), 684–688, 2012 © 2012 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 0271-3683 print/1460-2202 online DOI: 10.3109/02713683.2012.674609	12
8	YılmazU; ErkutKüçük E; Koç C; Gökler E.	<i>Comparison of Autologous Serum Versus Preservative Free Artificial Tear in Patients with Dry Eyes Dueto Systemic Isotretinoin Therapy</i>	CurrentEyeResearch, 42:6, 827-831,2017 DOI: 10.1080/02713683.2016.1255758	24
	<b>Total</b>			<b>351</b>

Fonte: arquivo pessoal a partir da consulta bibliográfica utilizada<sup>79,80,81,82,83,84,85</sup>, 2019

Tabela 1 - Análise de cada artigo e usando o Software *RevMan 5.3* e realizadas as análises de metanálise

Study	Eyes	Effective Rate per Group				Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
		Autologous Serum		Artificial Tear			
		Pérvius (%)	Follow-up	Pérvius (%)	Follow-up		
Akcam 2018	60	30 (100)	30	18 (60)	30	3.8	41.22 [2.30, 737.99]
Botela 2010	98	49 (100)	49	49 (100)	49	-	-
Celebi 2014	40	20 (100)	20	18 (90)	20	5.6	5.54 [0.25, 123.08]
Jirsova 2013	68	34 (100)	34	27 (79.4)	34	5.0	18.82 [1.03, 344.14]
Mukhopadhyay 2015	192	78 (88.6)	88	48 (46.1)	104	63.6	9.10 [4.24, 19.51]
Sharma 2011	21	9 (81.8)	11	5 (50)	10	12.1	4.50 [0.63, 32.29]
Urzua 2012	48	24 (100)	24	20 (83.3)	24	5.2	10.76 [0.55, 211.78]
Yilmaz 2017	48	24 (100)	24	18 (75)	24	4.7	17.22 [0.91, 325.37]
<b>Total</b>	<b>575</b>						
<b>Total (95%CI)</b>			<b>280</b>		<b>295</b>	<b>100</b>	<b>10.52 [5.66, 19.54]</b>
<b>Total events</b>		<b>268 (95.7)</b>		<b>203 (68.8)</b>			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.14, \text{df}=6 (p=0.91); I^2=0\%$							
Test for overall effect: $Z=7.44 (p<0.00001)$							



Fonte: Dados processados pelo Software *RevMan 5.3*<sup>66</sup>. Arquivo pessoal, 2019.

Como pode ser visto na tabela 1, Akcamet et al. incluíram sessenta pacientes e de cada paciente foi avaliado apenas um olho (60 olhos). Os pacientes foram submetidos à ceratectomia fotorrefrativa para miopia. Trinta olhos receberam gotas séricas autólogas (grupo de estudo) enquanto 30 olhos receberam lágrimas (grupo controle) após o procedimento de ceratectomia fotorrefrativa. Não houve diferença estatística entre os grupos e os autores concluem que o uso de gotas séricas autólogas reduz a duração da cicatrização epitelial após ablação de superfície por dois dias, OR de 41.22<sup>79</sup>.

No trabalho de Botella et al., com intuito de avaliar a efetividade do uso de SA em patologias oculares, os autores incluíram de 2005 a 2009, 32 pacientes, 21

mulheres e 11 homens avaliando 48 olhos em cada grupo. A média de idade dos pacientes foi de 62 anos. Foram avaliados os sintomas dos pacientes. Os que apresentaram 100% de melhora se referiam à hiperemia/vermelhidão, sensação de olho seco, ardência, perfurações da córnea, e sensação de peso nos olhos. Apenas um sintoma melhorou menos de 50%: escamas ou crostas na borda palpebral, teve 33% de melhora, OR 5.14<sup>80</sup>.

Celebi e et al. realizaram um ensaio clínico duplo cego. O estudo incluiu 20 pacientes, todos portadores de SOS grave, dos quais 18 mulheres e dois homens, perfazendo um total de 40 olhos, sendo 20 em cada grupo (AS *versus* Lágrima artificial). A idade média foi de 56,05 anos. Todos os pacientes foram submetidos a um período de 2 semanas de *washout*. Para a análise do Teste de Schirmer, o resultado estatístico mostra significância entre o momento pré e pós tratamento ( $p < 0,001$ ), mas não houve diferença estatística entre AS e a LA ( $p = 0,447$ ). Para o indicador BUT, houve diferença estatística significativa com superioridade do soro autólogo ( $p < 0,001$ ), OR 5.54<sup>81</sup>.

Jirsova et al. incluíram 17 pacientes, 34 olhos foram avaliados objetivamente pelo teste de Schirmer, BUT e escores internacionais além dos sintomas referidos por pacientes portadores de SOS grave (grau III). Os autores concluem que o SA teve rendimento médio de melhora em 72% dos pacientes. Quanto à melhora dos sintomas, o mais duradouro é a diminuição da sensação de “areia nos olhos” que, neste trabalho, refere melhora superior a 3 meses, OR 18.82<sup>82</sup>.

Do trabalho publicado por Mukhopadhyay et al., foram extraídos os dados referentes ao soro autólogo, no entanto, os autores também compraram o soro obtido de sangue de cordão umbilical alogênico, em 144 pacientes portadores de mal de Hansen em tratamento (regime multi ou paucibacilar), com melhora significativa naqueles que fizeram o uso do SA quando comparado com a lágrima artificial ( $p < 0,001$ ), OR 9.10<sup>83</sup>.

Apesar de não ser o foco deste trabalho, os autores ainda compraram o desempenho do soro de cordão umbilical com o soro autólogo e concluíram que apesar de identificarem que o soro do cordão umbilical é mais rico em fatores de crescimento, não houve diferença estatística significativa. Mas ambos, são muito superiores às LA, apontando a necessidade de se estimular bancos para coleta e organização do processo produtivo do SAUOC e soro de cordão umbilical. Tendo em vista que os portadores de SOS com cerato epiteliopatia tem um maior

comprometimento glandular, estes pacientes deverão se beneficiar prioritariamente do soro de cordão umbilical de uso ocular<sup>83</sup>.

No trabalho desenvolvido por Sharma e colaboradores, 11 olhos foram acompanhados com uso de AS e melhora em 9 deles (81,8%) enquanto que nos 10 olhos que usaram LA a melhora foi de 50%, OR 4.50<sup>84</sup> enquanto que Urzua et al. em protocolo clínico randomizado, duplo cego, avaliaram 24 olhos em cada grupo, com melhora obtida em 100% daqueles em uso de SA e 83,3% naqueles em uso de LA, OR 10.76<sup>85</sup>. Destaca-se que apesar de um número menor de pacientes/olhos incluídos no estudo, este trabalho apresenta metodologia e análise estatísticas de qualidade, concluindo que o soro autólogo é melhor e superior que as LA.

A pesquisa (protocolo clínico nºNCT02752763), registrada no NIH clinicaltrials.gov, conduzida pelo grupo de Yilmaz e colaboradores, em 2017, foi uma pesquisa prospectiva, duplo cego do tipo *crossover* incluindo 24 pacientes, 48 olhos em cada grupo. Os autores concluem a superioridade objetiva (análise de Teste de Schirmer e BUT além de escores Oxford) do soro autólogo sobre as lágrimas artificiais, com  $p < 0,001$  para os três indicadores analisados. Oitenta e três por cento de seus pacientes eram mulheres e 16,7% homens. A SOS de todos os pacientes aqui incluídos era secundária ao uso de isotretinoína usado para acne grave, OR de 17.22<sup>86</sup>.

O gráfico representado do lado direito da tabela 1 representa o denominado *Forest Plot*, apresenta a linha vertical o indicador de um ou outro tratamento. Considera-se que a linha central vertical equilibra o favorecimento e a negação da hipótese formulada. Não se trata de comparar um com o outro, seja porque não é esse o objetivo do gráfico. Ele aponta a direção dos estudos e não se é melhor ou pior. Neste caso, quanto mais à esquerda, maior seria a representatividade dos resultados superiores com LA, quanto mais à direita, com uso de soro autólogo. Nesta representação gráfica cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de um estudo primário que cumpriu os critérios estabelecidos no processo de revisão sistemática. Os pontos sobre as linhas horizontais representam o *odds ratio* (OR). As pesquisas que tocam esta linha vertical (quatro trabalhos) evidenciam uma neutralidade de resultados, ou seja, não houve superioridade estatística de um tratamento sobre o outro. Mas podemos observar, que para outras quatro pesquisas as linhas horizontais não cruzam a vertical, mostrando evidente superioridade para o uso de SAUOC.

Um *Forest Plot* é projetado para ilustrar a força relativa dos resultados do tratamento em vários estudos quantitativos que abordaram a mesma questão.

Desta forma, no Forest Plot, analisando cada um dos autores, pode-se afirmar que para Akcam, Botella, Jirsova, e Mukhopadhyay os resultados são estatisticamente significantes, com superioridade para o SAUOC. Ainda sobre esta interpretação, a linha horizontal que representa os trabalhos de Celebi, Sharma, Urzua e Yilmaz, apesar de cruzarem ou tocarem a linha vertical, na sua expressiva maioria estão à direita, podendo-se afirmar que apesar de não haver diferença estatística significativa há evidente tendência à superioridade do SAUOC em relação à LA. Quando a linha horizontal apenas toca a vertical, não existe favorecimento nem desfavorecimento dos resultados, ou seja, não há diferença estatística significativa entre os grupos analisados, sendo o caso dos trabalhos de Jirsova e Yilmaz. O diamante do *Forest Plot* está totalmente à direita, evidenciando que, no cômputo geral, o uso de SAUOC é superior estatisticamente ao uso da LA.

Na análise da heterogeneidade, o resultado de  $\text{Chi}^2$  foi de 3.52,  $\text{df}= 7$  ( $p=0,83$ ),  $I^2= 0\%$  e  $Z=8,44$  com  $p<0,00001$ . A heterogeneidade pode ser estatística, metodológica ou clínica e representa a variabilidade entre um estudo e outro, neste caso, usando a estatística  $I^2$  identifica-se que não foi identificado heterogeneidade entre os estudos analisados.

Watson et al., 2010 em protocolo clínico randomizado avaliaram 70 olhos de pacientes portadores de SOS de fatores de crescimento de uso recombinante e sobrenadante de cultura obtido da cultura de células epiteliais, denominado de *Therapeutic ocular surface medium* (TOSM). Os autores afirmam que o soro autólogo a 20% tem sido usado de forma empírica, mas os resultados obtidos usando fatores de crescimento tiveram significância na melhora dos sintomas e não nos dados objetivos como os testes de Schirmer e BUT<sup>87</sup>.

Contrariamente aos autores acima citados, esta revisão de metanálise avaliando o resultado do Teste de Schirmer e BUT nos oito artigos analisados mostram concretamente que o soro autólogo é superior às lágrimas artificiais disponíveis no mercado, entre elas, o Hyabak (marca registrada) colírio oftálmico, mais citado na literatura. Este colírio tem valor médio de R\$ 44,59 a R\$ 67,39, num volume de 10 ml. Levando-se em consideração que um paciente com SOS em ambos os olhos use-se uma gota em cada olho, 6 vezes ao dia ou 18.000 $\mu\text{L}$ /a cada 30 dias,

determinando um custo mínimo de R\$ 89,18 a R\$ 134,78/mês caso o paciente use apenas esta medicação.

Diante do exposto cabe à alta gestão do Hospital das Clínicas da Secretaria de Estado da Saúde/SP analisar este tipo de terapêutica com foco em Medicina Personalizada, garantindo o processamento dentro do escopo da rede hemoterápica instituída e regulada pela ANVISA, no sentido de que para o paciente, um tratamento inacessível, não é mais eficaz que aquele que não existe<sup>88</sup>. Destacando que existem evidências científicas e médicas, com robusto amparo da literatura médica para a indicação do soro autólogo de uso ocular em pacientes portadores de síndrome do olho seco de múltiplas etiologias.

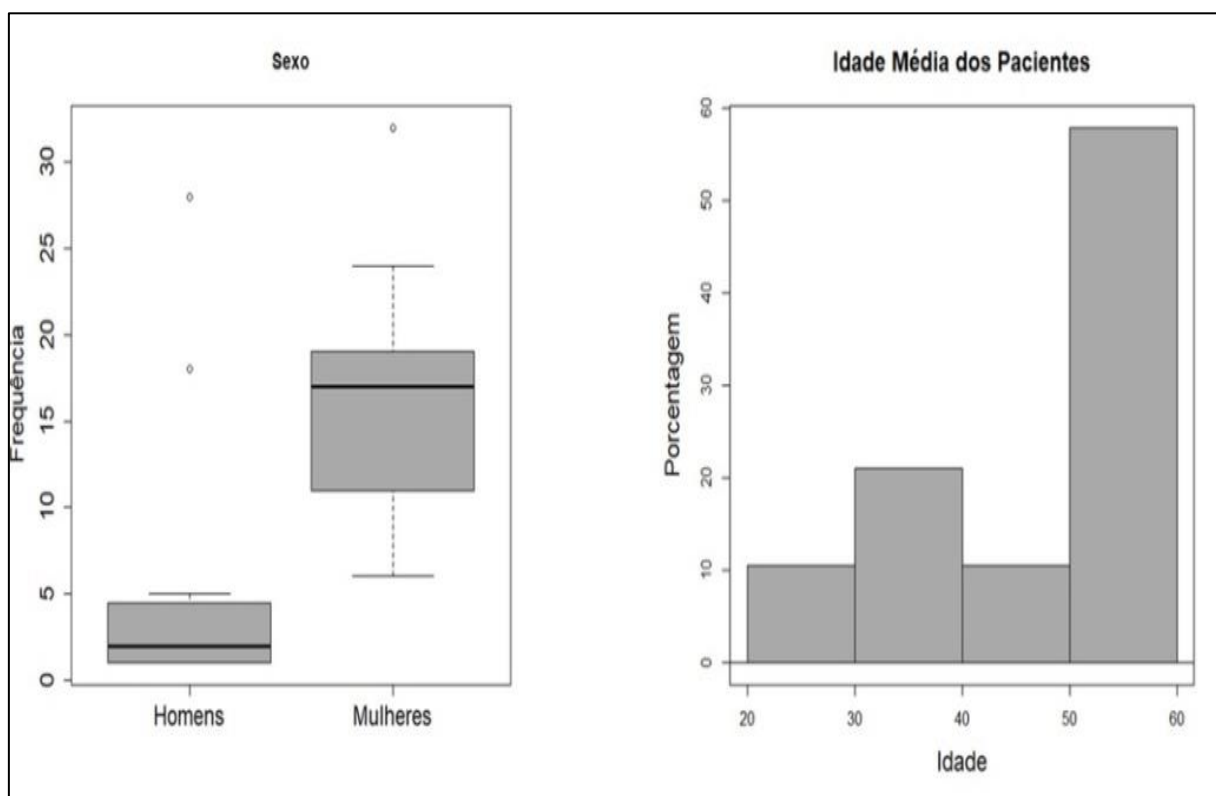
## **7.2 – SAUOC: experiência do ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da SES/SP-FMB-UNESP em portadores de SOS no período de 2014-2018**

Esta etapa do trabalho foi realizada com dados do prontuário eletrônico dos pacientes, tendo em vista que os mesmos são acompanhados pelo Serviço de Oftalmologia do HC-FMB/SES-SP.

No período de 2014-2018 foram incluídos 16 pacientes no protocolo de SAUOC pacientes com refratariedade ao uso de LA e insatisfação com resultados terapêuticos obtidos com produtos comercializados. Um dos pacientes, excepcionalmente foi excluído desta análise por se tratar de uma criança de 5 anos, portanto, não preenchia os critérios de inclusão (maior de 18 anos). Trata-se de um menino que teve o diagnóstico de um tumor, e após a cirurgia de tumorectomia, passou a ser portador de olho seco, sem resposta terapêutica aos produtos comerciais. Esta criança, apesar de não ter sido incluída, encontra-se no protocolo há mais de 5 anos com excelente resposta terapêutica, no entanto, como há causa local para a alteração da lágrima, o uso do SAUOC é diário, não podendo ser interrompida.

Foi realizada a análise estatística da distribuição quanto ao sexo e idade dos pacientes do ambulatório, comparado com aqueles dos artigos utilizados na metanálise. A figura 10 evidencia que a SOS afeta principalmente mulheres, com idade mais avançada (58% dos pacientes se encontram entre 50 e 60 anos ou mais). Foram analisados 351 pacientes de oito artigos publicados com *sex ratio* de 1/ 2,85.

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

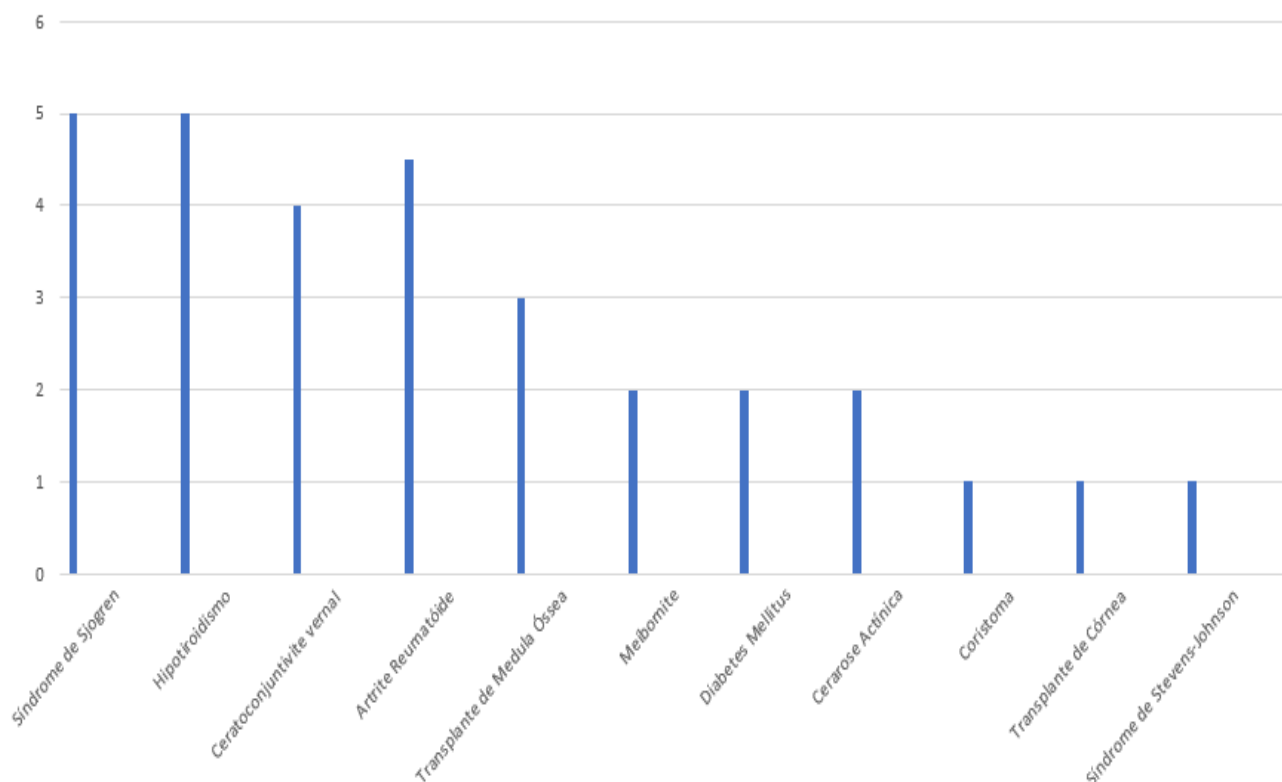


Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Nos quinze pacientes do ambulatório, o *sex ratio* foi de 1/ 2,5, portanto muito semelhante ao da literatura. A idade média dos pacientes, acompanhados no Serviço, foi de 51,58 anos, portanto ligeiramente mais novos que aqueles apontados na literatura. Isto pode se dever às características da população brasileira, ao impacto do clima temperado com períodos importantes de calor e ainda às comorbidades dos pacientes acompanhados, como pode ser visto na figura 11.

Dentre as comorbidades listadas no prontuário eletrônico, apenas 5 (33,3%) dos pacientes são portadores de Síndrome de Sjögren pura, entre os demais, muitos deles, com várias comorbidades listam-se: hipotireoismo com auto anticorpos, ceratoconjuntivite vernal, artrite reumatoide, doença do enxerto contra o hospedeiro pós transplante de medula óssea, meibomite, diabetes mellitus, ceratose actínica, coristoma, transplante de córnea e síndrome de Stevens-Johnson.

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



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Foram extraídos os dados objetivos dos prontuários (Teste de Schirmer) e BUT pré e pós tratamento e dados considerados subjetivos como ardência, prurido, sensação de olho seco (secura), hiperemia/vermelhidão e a nitidez visual. A tabela abaixo apresenta o resultado do Teste t *Student* realizado nos dois momentos avaliados, destacando que o pós-tratamento corresponde aos resultados 30 dias após início do uso do SAUOC. Houve significância estatística com os sintomas ardência, prurido, sensação de secura nos olhos, a hiperemia/vermelhidão e com os dados objetivos Teste de Schirmer e BUT, tabela 2.

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

Variáveis	p-value
Ardência Pré x Ardência Pós	0,000004538*
But Pré x But Pós	0,0000003007*
Nitidez Pré x Nitidez Pós	0,000000005912*
Prurido Pré x Prurido Pós	5,344e-12*
Secura Pré x Secura Pós	0,000000002007*
T. SchirmerPré x T. Schirmer Pós	0,00002348*
Vermelhidão Pré x Vermelhidão Pós	3,927e-12*

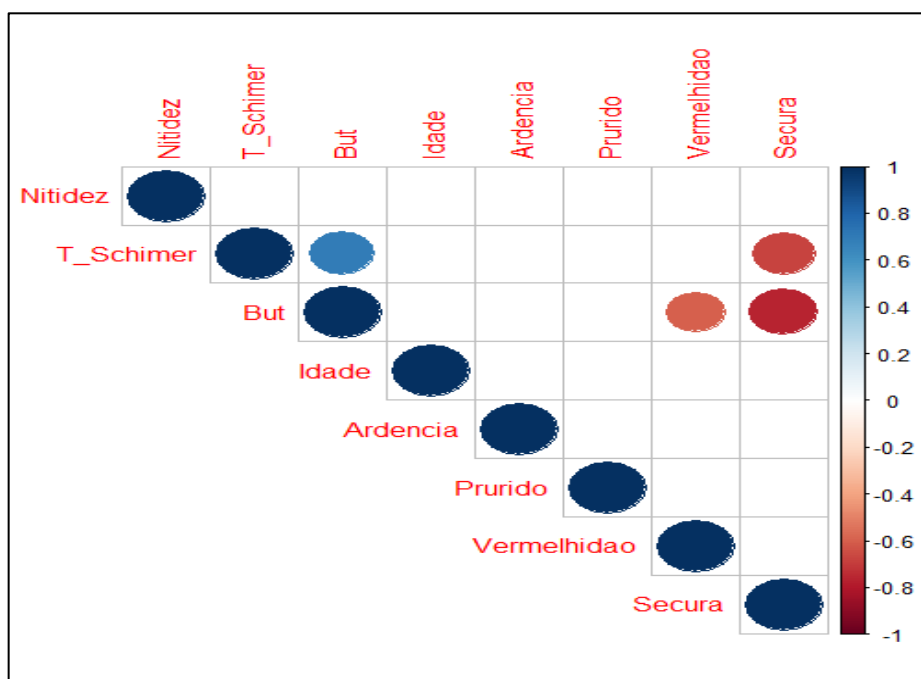
Fonte: arquivo pessoal, 2019 \* Valores com diferença estatisticamente significativa (p-value< 0,05)

Considerando as análises estatísticas através do teste *t Student* houve significativa relevância comparado com os valores pré e pós tratamento. Podemos sugerir que esses valores pressupõem a confirmação com a revisão sistemática, onde observamos que os pacientes tratados com soro autólogo obtiveram melhora após um tempo médio de 30 dias de tratamento e corrobora achados de diferentes autores na literatura<sup>61,32,79,81,86</sup>.

Quanto à análise do teste de correlação, ela poderá ser positiva ou negativa. Quando as correlações são positivas, as duas variáveis aumentam significativamente, quando são negativas, uma aumenta e outra diminui, além disso, pode haver nenhuma correlação entre as análises.

Na figura 12, observa-se que o Teste de Schirmer e BUT estão correlacionados com a sensação de secura dos olhos. Após o começo do tratamento os pacientes obtiveram melhora do sintoma, levando em consideração que as lágrimas autólogas favorecem a lubrificação ocular.

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



Fonte: arquivo pessoal, 2019

Analisando a correspondência da resposta do tratamento com o sexo dos pacientes, identificou-se não haver, de fato, correspondência entre a resposta e o sexo, uma vez, que todos os dados da curva ROC são inferiores a 0,75.

Tabela 3 - Correspondência da resposta do tratamento com o sexo dos pacientes.

Variáveis	AUC (Curva ROC)
Ardência Pré x Ardência Pós	0,4205
But Pré x But Pós	0,5682
Nitidez Pré x Nitidez Pós	0,4773
Prurido Pré x Prurido Pós	0,4318
Secura Pré x Secura Pós	0,4091
T. ShimerPré x T. Shimer Pós	0,5909
Vermelhidão Pré x Vermelhidão Pós	0,5682

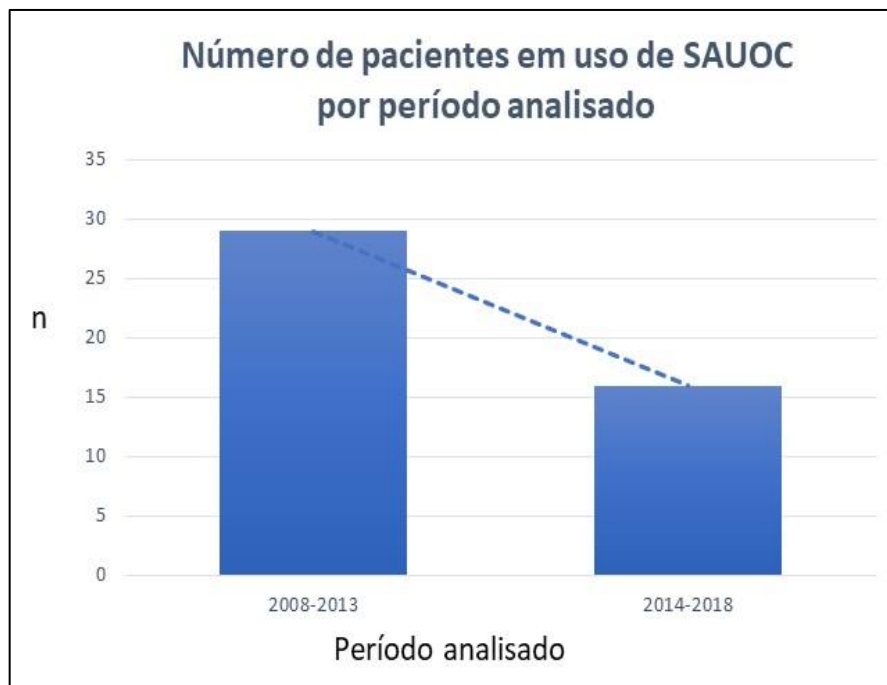
Fonte: arquivo pessoal, 2019. \* Valores com diferença estatisticamente significativa (AUC > 0,75)

### **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**

Durante este período foram incluídos no protocolo de SAUOC, 29 pacientes cuja idade média foi de 65 anos e *sex ratio* de 1 homens para cada 4 mulheres. Destes, apenas 12 puderam ser analisados detalhadamente por Martins, 2014 em sua dissertação de mestrado<sup>65</sup>. Observou-se que no período inicial, casos muito graves, e com muitas comorbidades foram encaminhados para uso de SAUOC, sendo que a taxa de mortalidade no primeiro ano, para este grupo foi de 24,13% (sete pacientes foram à óbitos por causas clínicas, independentes do SOS).

À medida que o processo produtivo foi colocado à disposição por intermédio da pesquisa no Laboratório de Engenharia Celular do Hemocentro de Botucatu, a indicação do SAUOC estabeleceu de forma rigorosa os critérios de inclusão. Observa-se que nos últimos 5 anos, nenhum paciente foi a óbito depois do início do tratamento. Outro dado comparativo relevante, é que a demanda não diminuiu, há restrições operacionais para a disponibilização efetiva deste procedimento para pacientes do ambulatório de oftalmologia, entre elas, a falta de recursos humanos, para efetivamente migrar a produção do campo da pesquisa, sempre realizado com alunos de pós-graduação, para a assistência. A dificuldade na inclusão de novos pacientes, por determinação da alta gestão fez decair o número de atendimento entre os dois períodos analisados.

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



Fonte: arquivo pessoal, 2019.

Dos quinze pacientes analisados, e em uso de SAUOC, no período atual, dez são oriundos do período anterior, ou seja, são pacientes que fazem uso do produto a mais de 5 anos. Dois deles, completaram o uso por dez anos consecutivos, sem nunca terem apresentado nenhuma complicação infecciosa ou de outra natureza.

O número de frascos de auto colírio produzido desde o início foi de 3.483 frascos de 10 ml. Todo este material foi mantido operacionalmente por projetos de pesquisa e todo o processo produtivo, por alunos de especialização, aprimoramento e pós-graduação, evidenciando a contribuição inequívoca da pesquisa de boa qualidade ao processo assistencial comprometido e justo.

Para consolidar a pesquisa clínica, uma das áreas da avaliação de tecnologias, o Ministério da Saúde passou a investir na consolidação de centros de excelência vinculados a hospitais universitários, assim como a criação de outros novos, para a implantação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica. A Rede tem como objetivos o fortalecimento e a qualificação da pesquisa clínica em temas considerados prioritários para o SUS, com o desenvolvimento de metodologias mais adequadas ao contexto sanitário brasileiro e a formação continuada de pesquisadores<sup>89</sup>. Apesar das

iniciativas do grupo de pesquisa em submeter o projeto de produção de soro autólogo de uso ocular para os editais Decit/MS, na decisão final, quanto ao mérito, pela Faculdade de Medicina, o projeto nunca foi eleito para a submissão deste edital. Entende-se que uma pesquisa multicêntrica, do tipo coorte, possa ser submetida para consolidar a terapêutica no país.

## 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.