



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRÔNOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

LUBRIFICANTES OCULARES:

Qual a melhor escolha?

Daniela Macedo Lins de Araujo

Orientadora: Professora Doutora Paula Diniz Galera

BRASÍLIA – DF
OUTUBRO/2015



DANIELA MACEDO LINS DE ARAUJO

LUBRIFICANTES OCULARES:

Qual a melhor escolha?

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientadora: Professora Doutora Paula Diniz Galera

BRASÍLIA – DF
OUTUBRO/2015

ARAUJO, Daniela Macedo Lins de

Lubrificantes oculares – qual a melhor escolha? / Daniela Macedo Lins de Araujo; orientação de Paula Diniz Galera. – Brasília, 2015.

29 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2015.

Nome do Autor: Daniela Macedo Lins de Araujo

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Lubrificantes Oculares – qual a melhor escolha?

Ano: 2015

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Daniela Macedo Lins de Araujo

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: ARAUJO, Daniela Macedo Lins de

Título: Lubrificantes Oculares – qual a melhor escolha?

Trabalho de conclusão do curso de graduação
em Medicina Veterinária apresentado junto à
Faculdade de Agronomia e Medicina
Veterinária da Universidade de Brasília


Aprovado em 23, 10, 15

Banca Examinadora

Profa. Dra. Paula Diniz Galera

Julgamento: Aprovada


Instituição: UnB

Assinatura: 

Dra. Ana Carolina da Veiga Rodarte de Almeida

Julgamento: Aprovada

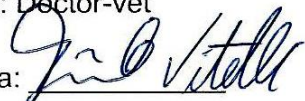
Instituição: UnB

Assinatura: 

M.V. M.Sc. Romulo Vitelli Rocha Peixoto

Julgamento: Aprovado

Instituição: Doctor-vet

Assinatura: 

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por estar sempre presente, pela educação que me deram e por sempre me estimular a seguir meus sonhos. Em especial, a minha mãe, por me ouvir, me guiar e incentivar sempre. À minha irmã Paula pelo companheirismo, por compartilhar tantos momentos e pelas bobagens conjuntas. Ao meu pai e à Lidia por me acolherem e darem todo apoio.

Ao Lucas, por me acompanhar durante essa jornada, me ouvir em todos os momentos e sempre a me dar forças.

Aos meus amigos, que compartilharam todo o processo da graduação, dividiram comigo estudos, refeições, frustrações e alegrias, e que agora são meus companheiros de profissão.

À professora Paula Galera por me orientar nessa etapa e mostrar o mundo da oftalmologia.

À médica veterinária Ana Carolina e ao médico veterinário Rômulo, por aceitarem compor a banca e dividir sua expertise.

À equipe do Hospital Veterinário da UnB pela paciência e ensinamentos e a todos os professores e veterinários que me auxiliaram nessa jornada.

Por fim, agradeço à Deus pelos dons, pelos caminhos e oportunidades.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1 Agentes lubrificantes.....	10
2.1.1. Derivados da celulose.....	11
2.1.2. Hialuronato de Sódio.....	11
2.1.3. Polímeros Sintéticos.....	12
2.1.4 Hidroxipropil-guar.....	12
2.1.5. Pomadas oleosas.....	13
2.2. Propriedades dos Lacrimomiméticos.....	17
2.2.1. Eletrólitos.....	17
2.2.2. Osmolaridade.....	17
2.2.3. Conservantes.....	19
2.3. Escolha do fármaco.....	21
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
4. REFERÊNCIAS.....	24

RESUMO

Lubrificantes Oculares – Qual a melhor escolha?

Lubrificantes oculares são suplementos de uma ou mais camadas do filme lacrimal. São frequentemente prescritos para o tratamento da ceratoconjuntivite seca e outras afecções da superfície ocular. Seu uso também pode gerar proteção da superfície ocular e promover regeneração epitelial. Os principais componentes de sua formulação são os agentes lubrificantes e as principais propriedades são a composição eletrolítica, a osmolaridade e a presença de conservantes. Os agentes lubrificantes são polímeros viscosos ou pomadas lipídicas que aumentam o tempo de retenção da formulação e reestabelecem o filme lacrimal em volume e em estabilidade, favorecendo a saúde ocular. Os eletrólitos são adicionados para que a solução se aproxime melhor do ambiente fisiológico ocular. A osmolaridade, por sua vez deve ser controlada a fim de evitar agravamento da doença. Os conservantes, embora evitem a contaminação, apresentam efeitos tóxicos e devem ser utilizados com cautela. O conhecimento destes fatores auxiliará na melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: Lacrimomiméticos, lubrificantes oculares, lágrimas artificiais, ceratoconjuntivite seca

ABSTRACT

Ocular Lubricants – what is the best choice?

Ocular lubricants are supplements of one or more layers of the lacrimal film. They are often prescribed to treat keratoconjunctivitis sicca and other affections of the ocular surface. These lubricants may also protect the ocular surface and propitiate epithelial regeneration. The main components of these artificial tears are the lubricant agents and the main properties are the electrolyte composition, the osmolarity and addition of preservatives. Lubricants agents are viscosity polymers or lipid ointments that enhance the retention time and re-establish the tear film in volume and stability, therefore enhancing the ocular health. Electrolytes are added to better approach a physiologic environment. The osmolarity must be controlled to avoid aggravating the disease. Finally, the preservatives avoid contamination; however, they present toxic effects, and must be used with caution. The knowledge of these characteristics helps the therapeutic choice.

Key - words: Lacrimomimetics, ocular lubricants, artificial tears, keratoconjunctivitis sicca

1. INTRODUÇÃO

Lacrimomiméticos, ou lágrimas artificiais, são lubrificantes oculares sintéticos cuja função é a suplementação de um ou mais componentes do filme lacrimal, levando ao aumento do volume e da estabilidade lacrimal além de proteger a superfície ocular contra o ressecamento (GRAHN & STOREY, 2004; DEWS, 2007). São prescritos como terapia adjunta de anormalidades qualitativas e quantitativas do filme lacrimal, sendo considerados a primeira linha terapêutica desde os estágios iniciais da ceratoconjuntivite seca (CCS) (GRAHN & STOREY, 2004; DEWS, 2007; RIBEIRO et al, 2008). A ceratoconjuntivite seca canina é uma doença inflamatória caracterizada pela redução patológica da produção lacrimal, ou pela sua evaporação exacerbada, podendo levar a pigmentação, vascularização e eventualmente, à ulceração corneana (WILLIAMS, 2008). É extremamente comum na oftalmologia de pequenos animais, com prevalência que varia entre 4 e 35%, e provavelmente é subdiagnosticada (WILLIAMS, 2008). Outras indicações das lágrimas artificiais incluem alergias, ceratites e demais afecções da superfície ocular.

A composição dos lubrificantes deve ser similar às lágrimas produzidas pelas glândulas lacrimais, tarsais e conjuntiva, simulando suas características orgânicas, embora a complexidade do filme lacrimal não possa ser reproduzida com exatidão (DEWS, 2007, DOGRU et al, 2013; VICARIO-DE-LA-TORRE, 2014). Por este motivo, as formulações comerciais sofrem atualizações constantes (DOGRU et al, 2013).

Dada a ampla variedade dos produtos disponíveis, objetivou-se apresentar as principais formulações de lacrimomiméticos e seus efeitos sobre a superfície ocular, a fim de auxiliar o clínico na melhor escolha frente às particularidades de cada paciente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A composição ideal de um lacrimomimético deve disponibilizar um ambiente compatível com a manutenção da fisiologia ocular, bem como proporcionar a recuperação epitelial (UBELS et al, 1995). Dentre as diferentes opções, atenção especial deve ser dada ao agente lubrificante, e a propriedades tais como a constituição de eletrólitos, a osmolaridade e a presença de conservantes (GRAHN & STOREY, 2004; DEWS, 2007).

2.1. Agentes Lubrificantes

A lubrificação hemodinâmica fornecida pelo filme lacrimal permite a manutenção da saúde e da normalidade das estruturas da superfície ocular (SCHMIDT et al, 2013). Afecções da superfície ocular, por exemplo a ceratoconjuntivite seca, que levam ao aumento do atrito das pálpebras sobre a córnea e a conjuntiva, podem ser minimizadas com a adição de agentes lubrificantes nas formulações (DEWS, 2007; SCHMIDT et al, 2013). Além disso, a formulação dos lacrimomiméticos deve levar em consideração o caráter intermitente de sua administração, a fim de mimetizar a produção contínua das lágrimas naturais (DOGRU et al, 2013). Os agentes lubrificantes permitem, assim, aumento do tempo de contato entre o colírio e a superfície ocular, prolongando o conforto do paciente (DEWS, 2007).

As desvantagens desses agentes são o embaçamento da visão causada pela alteração na refração luminosa, e acúmulo dessas substâncias nos cílios, mais evidente nas formulações mais espessas (CALONGE, 2001; DEWS, 2007; LALLEMAND et al, 2012). Em pacientes veterinários, como a qualidade de vida pode ser priorizada em detrimento da acuidade visual, esta não é a preocupação central (MOORE, 1999). Já em humanos, formulações mais viscosas são indicadas apenas para pacientes com CCS mais grave (DOGRU et al, 2013).

Os agentes lubrificantes mais comumente utilizados são os derivados da celulose, hialuronato de sódio, os polímeros sintéticos, o hidroxipropil-guar e a glicerina (GRAHN & STOREY, 2004; SPRINGS, 2010; LALLEMAND et al, 2012; DOGRU et al, 2013). (tabela 1).

2.1.1. Derivados de celulose

Os derivados de celulose são polissacarídeos com boa retenção na superfície ocular e ação lubrificante, não são irritantes e podem ser associados a outras formulações oftálmicas (CALONGE, 2001; DOGRU et al, 2013). Dentre eles, os mais utilizados são a carboximetilcelulose (CMC) e a hipromelose (HPMC).

A carboximetilcelulose (presente em, por exemplo, nos colírios Ecofilm®, Fresh Tears®, Lacrifilm®, Optive® e Refresh®) é o ingrediente mais utilizado em formulações comerciais, com ótimas propriedades mucoadesivas e viscoelásticas, e alto tempo de retenção na superfície ocular (GARRET et al, 2007; DEWS, 2007; COLLIGRIS et al, 2014). SIMMONS & VEHIGE (2007) relataram redução de sinais e sintomas da CCS em humanos tratados com este produto. Além disso, a habilidade de estimular migração celular foi demonstrada *in vitro* e em modelos animais (coelhos), verificando-se que a carboximetilcelulose se liga a receptores da córnea e contribui para regeneração e redução de defeitos epiteliais (GARRET et al, 2007; GARRET et al, 2008).

A carboximetilcelulose é apresentada nas concentrações que variam de 0,25 a 1%, com diferentes pesos moleculares (DEWS, 2007; SIMMONS & VEHIGE, 2007). Concentrações acima de 1% embaçam a visão e levam à secreção de material pegajoso, embora sejam mantidas por mais tempo sobre a superfície ocular, reduzindo o número de instilações diárias (SIMMONS & VEHIGE, 2007).

A hipromelose (presente, por exemplo, no Artelac®, Filmcel®, Lacribell®, Lacrima Plus®, Trisorb® e Genteal Gel®) é um polissacarídeo viscoelástico com boas propriedades de retenção na superfície ocular (CALONGE, 2001). Embora de utilização frequente, pode apresentar efeitos adversos como a formação de crostas nos cílios, induzindo a blefarite (CALONGE, 2001).

2.1.2. Hialuronato de sódio

O hialuronato de sódio (HS) (presente por exemplo no Hyabak®, Hylo-Comod® e Hylo-Gek®) é um glicosaminoglicano natural das lágrimas, de alto peso

molecular, e com excelentes propriedades viscoelásticas, lubrificantes e de retenção de água (MOORE, 1999; RAH, 2011). Há vários relatos de sua eficiência e segurança (COLLIGRIS et al, 2014). Seu tempo de retenção na superfície ocular é alto, e promove migração de células epiteliais, favorecendo a regeneração do epitélio corneano (GOMES et al, 2004; DEWS, 2007, DOGRU et al, 2013).

Há indícios de que o hialuronato tem ação direta reduzindo a inflamação ocular e também favorece a adesão e a motilidade celular. A expressão do receptor CD44, ao qual o hialuronato se liga, é exacerbada em caso de inflamação e modulada pela instilação dessa substância (ZHU, et al, 1997; ARAGONA et al, 2002; GOMES et al, 2004; DOGRU et al, 2013)

A associação de hialuronato com o CMC promove baixa viscosidade em condições de alto atrito ao piscar, e alta viscosidade em situações de baixo atrito (SIMMONS et al, 2015b). No intuito de testar clinicamente essa associação, SIMMONS e colaboradores (2015b) compararam três formulações: CMC 0,5% e HS 0,1%; CMC 0,5% e HS 0,15%; e CMC 0,5% (Refresh Tears[®]). A análise indicou que a combinação entre CMC e HS é bem tolerada e pode promover um benefício superior e menos embaçamento da visão comparativamente ao uso de apenas uma das substâncias.

2.1.3. *Polímeros sintéticos*

Os lubrificantes sintéticos poliméricos comumente utilizados são o carbômero e a povidona. O carbômero (ácido poliacrílico) (presente, por exemplo, nas formulações Liposic[®], Adaptis Gel[®], Refresh Gek[®], Vidisic Gel[®] e Endura[®]) é um polímero com alta viscosidade, que gera um bom tempo de retenção na superfície ocular, mas embaça a visão do paciente (CALONGE, 2001). Já as povidonas (Polivinil Pirrolidona) (por exemplo, Hypotears Plus[®]) são polímeros lineares sintéticos com propriedades mucinomiméticas, que aumentam a retenção filme lacrimal na superfície ocular (MOORE, 1999; CALONGE, 2001; GRAHN & STOREY, 2004). São frequentemente associadas a soluções a base de celulose para suplementação conjunta das camadas aquosa e de mucina, ou a soluções de álcool polivinílico para acentuar o umedecimento da superfície ocular (CALONGE, 2001; GRAHN & STOREY, 2004). Devido à intensa alteração de foco causada pela

associação, são frequentemente indicados para uso antes de dormir (GRAHN & STOREY, 2004).

2.1.4. Hidroxipropil-guar

O agente de gelificação, hidroxipropil-guar (HPG), associado ao polietileno glicol 400 (PEG) e propileno glicol (PG) (presente, por exemplo, no Mirugell®, Oftane® e Systane®), foi desenvolvido com objetivo de não apenas corrigir as alterações do filme lacrimal, mas também as alterações da superfície ocular (DEWS, 2007; CHRISTENSEN, 2008).

Em soluções oftálmicas, esse composto é associado ao borato e ao sorbitol. Na solução com pH 7, o sorbitol forma complexos com o borato, promovendo a baixa viscosidade. Ao ser instilado no olho, onde o pH lacrimal é 7.5, essa ligação é dissociada, e o HPG então se liga ao borato formando um gel com propriedades bioadesivas, e aumentando o tempo de exposição da superfície ocular aos ingredientes ativos (UBELS et al, 2004; DAVITT et al, 2010; SPRINGS, 2010). As moléculas de HPG se associam a regiões hidrofóbicas, ou seja, áreas comprometidas sem integridade do glicocálix, e promove regeneração local e lubrificação da superfície ocular, exercendo função mucinomimética (CHRISTENSEN et al, 2004; UBELS et al, 2004).

Soluções de hidroxipropil guar são eficazes no tratamento da CCS e aumentam o tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) (CHRISTENSEN, et al, 2004; GIFFORD et al, 2006; OUSLER et al, 2007). O HPG em solução comercial (Systane Ultra®) protege contra o ressecamento *in vivo* (coelhos) e *in vitro* e favorece a recuperação das junções intercelulares, sendo compatível com a integridade das células epiteliais (UBELS et al, 2004). Em comparação entre PEG/PG e HPG (Systane® Gel Drops) com solução de CMC 0,5% (RefreshTears®), CMC 0,5% com glicerina e solutos compatíveis (Optive®), CMC 1% (Refresh LiquiGel®) e solução de glicerina 1% e polissorbato 80 1% (Refresh Endura®) demonstrou-se também a superioridade em eficiência do hidroxipropil-guar (CHRISTENSEN et al, 2004; OUSLER et al, 2007; DAVITT et al, 2010; COHEN et al, 2014).

A despeito destas particularidades, verifica-se não haver diferença entre as formulações Systane®, Optive® e Refresh Liquigel® em termos de satisfação e

resolução de alguns sinais e sintomas, assim como de segurança do produto (DAVITT et al, 2010; COHEN et al, 2014).

2.1.5. Pomadas oleosas

Pomadas oleosas são uma alternativa aos polímeros viscosos. São usadas com objetivo de lubrificar a superfície ocular e suplementar a camada lipídica da lágrima (MOORE, 1999; CALONGE, 2001; DEWS, 2007; GIPSON, 2007; HOPKINS, 2007; NICHOLS et al, 2011). Conseqüentemente, aumentam a estabilidade lacrimal e superam a restrição de tempo de permanência característica dos agentes aquosos (AMRANE et al, 2014). No ser humano, é indicada para casos de CCS evaporativa severa e nas disfunções das glândulas de Meibômio (NICHOLS et al, 2011; ZHANG et al, 2014).

Como repercutem em alterações ao foco visual, em pacientes humanos há limitação para o uso antes de dormir. Já em animais, em que a preocupação com a lubrificação é maior que com esse efeito adverso, as pomadas, assim como soluções de alta viscosidade, podem ser utilizadas mais amplamente (MOORE, 1999). Outro efeito indesejado é acúmulo nos cílios e adesão das pálpebras (DEWS, 2007, ZHANG et al, 2014).

Os princípios ativos mais utilizados são o petrolato e óleos minerais (MOORE, 1999; GRAHN & STOREY 2004). A lanolina em alguns casos é utilizada, porém ela pode causar irritação e retardar a regeneração do epitélio corneano (DEWS, 2007). Como o crescimento bacteriano é limitado em pomadas oleosas, a maioria dispensa o uso de conservantes (DEWS, 2007).

Tem-se demonstrado as propriedades benéficas do óleo de rícino (presente, por exemplo no Refresh Optive Advanced® e Endura®) na reestruturação da porção lipídica da lágrima e auxílio no tratamento de disfunções nas glândulas tarsais (KHANAL et al, 2007; SIMMONS et al, 2015a). Seu principal componente é o ácido ricinoleico, um ácido graxo insaturado ômega-9 que permite extensão imediata sobre a porção lacrimal aquosa (SIMMONS et al, 2015a). Em um estudo comparativo entre a estabilidade lacrimal gerada pelo óleo de rícino 1,25% e hipromelose, a taxa de evaporação lacrimal foi significativamente menor nos pacientes que receberam a pomada de óleo de rícino (KHANAL et al, 2007).

Novas estratégias de fornecimento de lipídeos para reduzir a quantidade de efeitos adversos têm sido desenvolvidas nos últimos anos. Vicario-de-la-torre et al (2014) desenvolveram lipossomos contendo fosfatidilcolina (FC) e colesterol, com adição de α tocoferol (vitamina E). Houve também a inclusão de HS, para repor a camada aquoso-mucínica e aumentar o tempo de retenção na superfície ocular. Essa solução tem pH, osmolaridade, viscosidade e tensão superficial adequados, além de boa tolerabilidade *in vitro* e *in vivo*. Portanto tem ótimo potencial para suplementação da porção lipídica das lágrimas e, ao associar o uso do HS, pode ter resultados superiores por suplementar também a porção aquosa do filme lacrimal (MCGINNIGLE et al, 2013). Produtos baseados em lipossomos lipídicos estão já disponíveis em alguns países (KHANAL et al, 2007).

Recentemente, o conceito de pomadas catiônicas foi introduzido na formulação de lubrificantes oculares (LALLEMAND et al, 2012). Pomadas catiônicas são gotículas lipídicas com carga positiva que proporcionam uma interação eletrostática com a superfície ocular, que é negativamente carregada em pH fisiológico (DU TOIT et al, 2011; LALLEMAND et al, 2012; AMRANE et al, 2014). Assim, alia o maior tempo de retenção da pomada na superfície com o tamanho em escala nano das gotículas, resultando na amplificação de sua biodisponibilidade (DU TOIT et al, 2011). AMRANE et al, 2014, desenvolveram pomadas catiônicas contendo óleos minerais e o amônio quaternário lipofílico cloreto de cetalcônio. No ensaio clínico, essa formulação (Cationorm[®]) foi comparada ao lubrificante contendo álcool polivinílico e povidona (Refresh[®]). Ambas propiciaram aumento dos valores no teste lacrimal de Schirmer e redução da coloração por fluoresceína, e foram consideradas confortáveis e seguras. Porém, a pomada catiônica teve resultados superiores com relação ao tempo de ruptura do filme lacrimal e na impregnação por lissamina, o que indica melhor integridade do filme lacrimal e melhor proteção da superfície ocular. O número de pacientes com efeitos adversos foi baixo em ambos os grupos. OUSLER et al (2015) também demonstraram sua eficiência na redução de sinais e sintomas do olho seco e na promoção da estabilidade do filme lacrimal.

TABELA 1. Principais lubrificantes oculares atualmente no mercado brasileiro.

Produto	Lubrificante	Conservante	Laboratório
Adaptis®	Carboximetilcelulose 0,5% or 1%	Perborato de Sódio	Legrand
Ecofilm®	Carboximetilcelulose 0,5%	Perborato de Sódio	Latinofarma
Fresh Tears®	Carboximetilcelulose 0,5%	Prurite	Allergan
Fresh Tears	Carboximetilcelulose 1%	Prurite	Allergan
Liquigel®			
Lacrifilm®	Carboximetilcelulose 0,5%	Perborato de Sódio	Genom
Optive®*	Carboximetilcelulose, Glicerina	Livre (embalagens de uso único)	Allergan
Optive UD®*	Carboximetilcelulose, Glicerina	Livre (embalagens de uso único)	Allergan
Plenigell®*	Carboximetilcelulose e Glicerol		Latinofarma
Refresh	Carboximetilcelulose 0,5%,	Prurite	Allergan
Optive®	Glicerol 1%, Polissorbato 80		
Advanced®*	0,5% e Óleo de Rícino (0,25%)		
Artelac®	Hipromelose 0,32%	Cetrimida	Bausch & Lomb
Filmcel®	Hipromelose 0,5%, Polissorbato 80 e Povidona	Parabenos	Allergan
Lacribell®	Hipromelose 0,3% e Dextrano 70 0,1%	Cloreto de Benzalcônio	Latinofarma
Lacrima Plus®	Hipromelose 0,3% e Dextrano 70 0,1%	Polyquad	Alcon
Trisorb®	Hipromelose 0,3%, Dextrano 70 0,1% e Glicerol 0,2%	Polyquad	Alcon
Genteal Gel®	Hipromelose 0.3%, Carbômero 980 (Ácido Poliacrílico) 0.22%	GenAqua(Perborato de Sódio)	Alcon
Liposic®	Carbômero 980(Ácido Poliacrílico) 0.2%	Cetrimida	Bausch & Lomb
Adaptis Gel®	Carbômero 980(Ácido Poliacrílico) 0.2%	Cetrimida	Legrand
Refresh Gel®	Carbômero 980(Ácido Poliacrílico) 0.3%	Cloreto de Benzalcônio	Allergan
Vidsic Gel®	Carbômero 980(Ácido Poliacrílico) 0.2%	Cetrimida	Bausch & Lomb

TABELA 1. Principais lubrificantes oculares atualmente no mercado brasileiro. Continuação.

Produto	Lubrificante	Conservante	Laboratório
Mirugell®	Hidroxipropil-guar, Propileno glicol e Polietileno Glicol		Latinofarma
Oftane®	Hidroxipropil-guar, Propilenoglicol e Polietileno Glicol	Polyquad	Alcon
Systane UL®	Hidroxipropil-guar, Propilenoglicol e Polietileno Glicol	Polyquad	Alcon
Hyabak®	Hialuronato de Sódio 0,15%	Livre (frascos de múltiplas doses)	Genom
Hylo-Comod®	Hialuronato de Sódio 0.1%	Livre (frascos de múltiplas doses)	Pfizer
Hylo-Gel®	Hialuronato de Sódio 0.2%	Livre (frascos de múltiplas doses)	Pfizer
Lacril®	Alcool Polivinílico 14mg/mL	Clorobutanol	Allergan
Hypotears Plus®	Povidona 5%	Cloreto de Benzalcônio	Novartis
Endura®	Glicerina, Polissorbato 80, Carbômero, Óleo de Rícino	Prurite	Allergan
Endura® sem conservantes	Glicerina, Polissorbato 80, Carbômero, Óleo de Rícino	Livre (embalagens de uso único)	Allergan

Os lubrificantes destacados (*) possuem adicionalmente os osmoprotetores Eritritol e L-carnitina.

Tabela 2. Resumo da composição e funções dos principais agentes lubrificantes.

Ingrediente	Composição	Função e Usos
Carboximetilcelulose	Polissacarídeo viscoelástico e mucoadesivo	Boa retenção Regeneração de defeitos epiteliais
Hipromelose	Polissacarídeo viscoelástico	Boa retenção
Hialuronato de Sódio	Glicosaminoglicano viscoelástico natural	Boa retenção Regeneração de defeitos epiteliais Ação sobre a inflamação ocular
Povidona	Polímero linear sintético	Boa retenção Mucinomimético
Carbômero	Polímero linear sintético	Boa retenção Em associação ao álcool polivinílico tem o umedecimento acentuado
Hidroxipropil-guar	Agente de gelificação	Boa retenção Mucinomimético Recuperação das junções intercelulares Poucos efeitos colaterais
Pomadas oleosas	Petrolato e óleos minerais	Reestruturação lipídica Aumenta estabilidade do filme lacrimal Diminui a evaporação Tratamento de disfunções das glândulas tarsais
Óleo de Rícino	Ácido Ricinoleico omega-9	Reestruturação lipídica Aumenta estabilidade do filme lacrimal Diminui a evaporação Tratamento de disfunções das glândulas tarsais
Glicerol	Lubrificante	Osmoprotetor Umectante

2.2. Propriedades dos lacrimomiméticos

2.2.1. Eletrólitos

A adição de eletrólitos às formulações é benéfica para o tratamento da superfície ocular, pois a composição eletrolítica é essencial para manutenção da densidade de células caliciformes e do nível de glicogênio corneano, principalmente o bicarbonato e o potássio (GILBARD et al, 1989; DEWS, 2007). Há evidências de que a presença de cálcio também tenha ação na melhora dos sintomas, já que adesões intercelulares requerem cálcio (TSUBOTA et al, 1999).

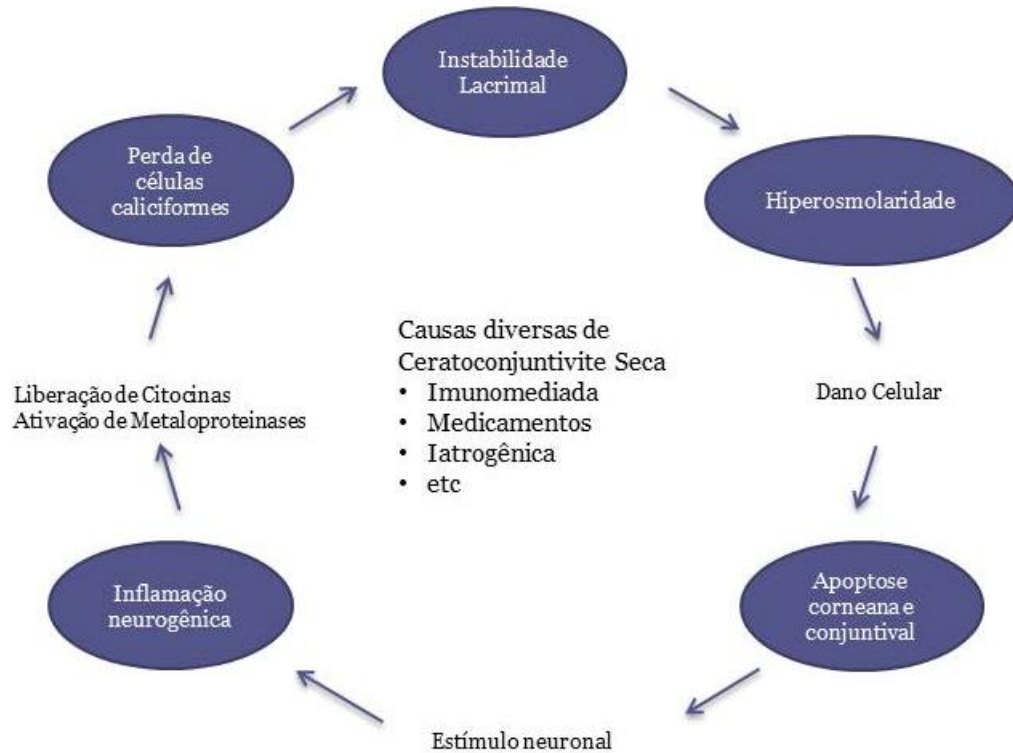
O pH dos lacrimomiméticos é frequentemente neutro a levemente alcalino (HOPKINS, 2007). Soluções mais alcalinas têm o benefício de aumentar o conforto ocular (DOGRU et al, 2013). O bicarbonato de sódio é acrescentado a formulações oftálmicas para proporcionar esse pH levemente alcalino e também o poder de tamponamento (DOGRU et al, 2013). Além de ser o principal tampão fisiológico no filme lacrimal natural, o bicarbonato também auxilia a recuperação da barreira epitelial e na manutenção da ultraestrutura corneana (UBELS et al, 1995; DOGRU et al, 2013).

Outros tampões lacrimais incluem proteínas, fosfato, acetatos, boratos, que também podem ser usados em lubrificantes oculares (DOGRU et al, 2013).

2.2.2. Osmolaridade

A osmolaridade do filme lacrimal pré-corneano canino é aproximadamente 337mOsm/L, enquanto para os felinos é 328,5 mOsm/L e no homem, 302mOsm/L (TOMLINSON et al, 2006; DAVIS & TOWNSEND, 2011; SEBBAG et al, 2014). Grandes variações podem, contudo, ser encontradas nos animais domésticos. Sabe-se que na ceratoconjuntivite seca humana a osmolaridade da lágrima é alterada, decorrente da elevada taxa de evaporação da lágrima e a redução da porção aquosa, culminando com a hiperosmolaridade, superior a 316mOsm/L (TOMLINSON et al, 2006; DEWS, 2007; BAUDOUIN et al, 2013). O efeito do estresse osmótico são os danos oxidativos e a ativação de cascatas inflamatórias, levando a apoptose de células caliciformes (MOORE et al, 2011; BAUDOUIN et al, 2013). Conseqüentemente, há queda na produção de mucina, causando instabilidade do filme lacrimal, e completando um ciclo vicioso na fisiopatologia da doença (Figura 1). (MOORE et al, 2011; BAUDOUIN et al, 2013).

Figura 1. Influência da hiperosmolaridade na patogênica do olho seco. Adaptado de Baudouin et al, 2013.



Embora a maioria dos lacrimomiméticos seja isotônica, algumas formulações têm baixa osmolaridade, a fim de reequilibrar a osmolaridade para próxima do valor de normalidade (HOPKINS, 2007). Deve-se ressaltar que, a despeito de alguns estudos indicarem superioridade das soluções hipotônicas na melhora de sinais ou na aceitabilidade (ARAGONA et al, 2002; TROIANO & MONACO, 2008), outros não puderam estabelecer diferenças entre as formulações (PAPA et al, 2001). A principal desvantagem destas formulações é a sua ação limitada sobre a superfície ocular (BAUDOUIN et al, 2013).

Relata-se que a adição de osmoprotetores nas formulações das lágrimas artificiais pode neutralizar os danos decorrentes da hiperosmolaridade nos pacientes com CCS (DEWS, 2007; BAUDOUIN et al, 2013). Acredita-se que tenham ação antioxidante, levem à estabilização das superfícies proteicas e restaurem o volume celular (YANCEY, 2005).

Solutos comumente utilizados em lacrimomiméticos são o eritritol, glicerol, L-carnitina e betaína (BAUDOUIN et al, 2013). Os osmoprotetores L-carnitina e eritritol

são eficientes na proteção de células corneanas em estresse osmótico (CORRALES et al, 2008). Além disso, essas substâncias, assim como a betaína, suprimem a expressão, produção e ativação de metaloproteinases (DENG et al, 2014). As metaloproteinases são enzimas responsáveis pelo remodelamento da arquitetura tecidual, mas que em situações de desequilíbrio hiperosmótico tem sua produção aumentada (PERCHES et al, 2012; DENG et al, 2014). Assim, podem agravar doenças da superfície ocular devido a degradação exacerbada de matriz extracelular, que pode causar úlceras ou “melting” corneano (PERCHES et al, 2012). Portanto, o controle de sua expressão nesses casos é desejável.

Um estudo avaliou a efetividade de uma lágrima artificial contendo CMC a 0,5% e glicerol a 0,9% (Optive[®]), e demonstrou ótima tolerância e eficiência com efeitos adversos mínimos (KAECHER et al, 2009). A eficácia do produto ocorre presumivelmente pela sua ação dupla, em que a CMC se liga à superfície celular reduzindo a perda de água, simultaneamente à ação umectante e osmoprotetora do glicerol, que não aumenta a viscosidade da formulação (GARRET et al, 2007; KAECHER et al, 2009; BAUDOUIN et al, 2013). Em outro estudo, essa associação (Optive[®]) reduziu a impregnação conjuntival por fluoresceína e lissamina verde, indicando menor dano epitelial e à camada de mucina, em comparação com soluções contendo apenas hialuronato (GUILLON et al, 2010).

2.2.3. Conservantes

Conservantes são adicionados aos lubrificantes oculares no intuito de evitar contaminação na embalagem, que podem levar a infecções oculares graves (DOGRU et al, 2013; TU, 2014). Contudo, essas substâncias têm alta toxicidade para a superfície ocular em uso crônico, que pode agravar a inflamação e a doença (DEWS, 2007; DOGRU et al, 2013; TU, 2014). Essa toxicidade é dose-dependente, mas mesmo nas baixas concentrações encontradas nas soluções comerciais geram efeitos deletérios (DEWS, 2007, EPSTEIN et al, 2009).

Os conservantes mais utilizados são os compostos detergentes (cloreto de benzalcônio, cetrimida, polyquad) e oxidativos (perborato de sódio, complexo oxiclora estabilizado) (ASBELL, 2006).

O cloreto de benzalcônio foi o mais utilizado nas últimas décadas e é extremamente tóxico para as células conjuntivais e corneanas (DEWS, 2007; AMMAR et al, 2010; TU, 2014). Seu uso crônico desestabiliza o filme lacrimal, afeta junções intercelulares, a morfologia celular e microvilos, e eventualmente poder levar a apoptose ou necrose, e descamação epitelial (DEWS, 2007; KAUR et al, 2009). Também pode reduzir a densidade de células caliciformes, alterando a camada de mucina da lágrima (LABBÉ et al, 2006). O grau de toxicidade é dependente de sua concentração, frequência de instilação, gravidade da doença ocular e nível de secreção lacrimal (DEWS, 2007). Portanto, esses efeitos são agravados em pacientes com CCS devido à maior exposição do epitélio e menor quantidade de lágrimas para diluir o fármaco (NOECKER, 2001). Adicionalmente, há evidências de penetração intraocular, afetando o malha trabecular e o nervo óptico (BAUDOUIN et al, 2012; BRIGNOLE-BAUDOUIN et al, 2012). Como o cloreto de benzalcônio está presente em medicações contra o glaucoma (por exemplo, timolol e latanoprost), atenção especial deve ser dada à presença deste componente (Noecker et al, 2004).

Uma comparação entre pessoas que receberam cloreto de benzalcônio ou soluções livres de conservantes demonstrou que o tratamento sem os conservantes gera melhora significativa no teste lacrimal de Schirmer, no tempo de ruptura do filme lacrimal e na citologia por impressão. Verificou-se, ainda, que o conservante pode afetar as respostas antioxidativa e anti-inflamatória da superfície ocular (JEE et al, 2014). Apesar de vários estudos demonstrarem a toxicidade do cloreto de benzalcônio, esse ainda é usado em muitas soluções oftálmicas (Tabela 1) (LABBÉ et al, 2006).

O poliquaterno-1 ou polyquad (PQ) é um composto amônio quaternário (TU, 2014). Apesar ser um detergente similar ao cloreto de benzalcônio, sua toxicidade é mais restrita devido ao seu grande peso molecular, que diminui sua penetração em células epiteliais, causando menos danos ao filme lacrimal e à superfície ocular quando testado em olhos murinos (LABBÉ et al, 2006; AMMAR et al, 2010).

Novas opções de conservantes são constantemente desenvolvidas com objetivo de reduzir sua toxicidade. Os conservantes oxidativos, como o perborato de sódio e o complexo oxiclora estabilizado, têm ação antimicrobiana e toxicidade mínima (KAUR et al, 2009; NOECKER, 2009).

Em contato com a água, o perborato de sódio é convertido em peróxido de hidrogênio, que em contato com a superfície ocular se transforma em água, cloro e

oxigênio - componentes naturais das lágrimas (NOECKER, 2011; *ALMUBRAD et al*, 2015). Porém, o peróxido de hidrogênio, mesmo em baixas concentrações, pode lesionar a superfície ocular (KAUR et al, 2009; NOECKER, 2001).

Complexo oxiclora estabilizado ou Purite[®] é uma mistura de espécies oxiclora (clorito 99,5%, clorato 0,5% e traços de dióxido de cloro) com ação oxidante antibacteriana, antifúngica e antiviral (KAUR et al, 2009; NOECKER, 2001). Seu mecanismo de ação é a transformação em dióxido de cloro em ambientes microbianos ácidos, e a interferência na síntese de proteína microbiana (KAUR et al, 2009). Quando em contato com o filme lacrimal, converte-se em componentes naturais da lágrima tais como o água, oxigênio, sódio e cloro (NOECKER, 2001). Seus efeitos citotóxicos são leves e toleráveis (KAUR et al, 2009; NOECKER, 2001). Demonstrou-se que os efeitos deletérios do Prurite[®] à superfície ocular são consideravelmente reduzidos (SIMMONS & VEHIGE, 2007). Porém, embora o composto não interfira na regeneração epitelial, sua aplicação pode gerar coloração puntiforme na córnea pela fluoresceína (SCHRAGE et al, 2012).

Os efeitos tóxicos dos conservantes não são determinados apenas por sua concentração, mas também pelo tempo de retenção na superfície ocular e frequência de administração (TU, 2014). Desta forma, conservantes são seguros apenas quando aplicados no máximo seis vezes ao dia (DEWS, 2007). Aplicações frequentes ou doença severa com redução do fluxo lacrimal requerem solução livre de conservantes (DEWS, 2007).

As formulações livres de conservantes são, em sua maioria, acondicionadas em embalagens de uso único (DOGRU et al, 2013). Essas apresentações têm duas principais desvantagens: o alto custo e a dificuldade de sempre portar vários frascos, que leva baixa aceitação e cumprimento adequado da prescrição (GRAHN & STOREY, 2004). Como alternativa, as embalagens de múltiplas doses livres de conservantes são recipientes com filtros que evitam a contaminação do fármaco no frasco (LOPES-GARCIA & GARCIA-LOZANO, 2012).

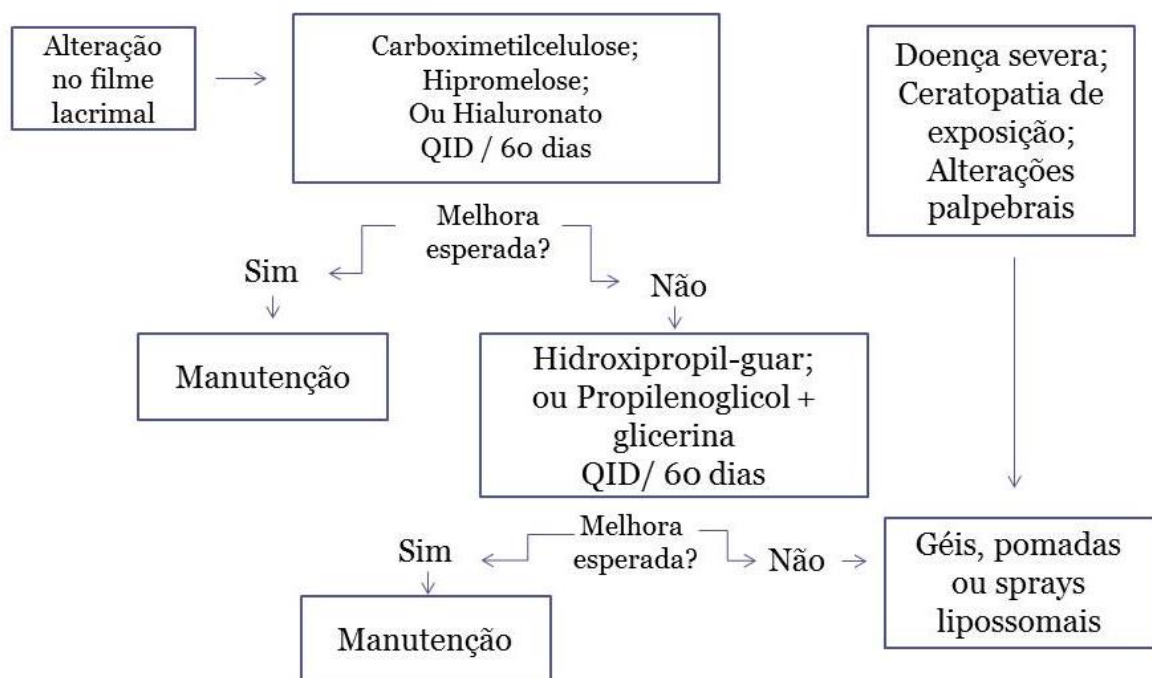
2.3. Escolha dos fármacos

A escolha do lacrimomimético deve considerar custo, embalagem, disponibilidade, preferência do clínico, tipo de anormalidade lacrimal, gravidade desta e resposta do paciente (GRAHN & STOREY, 2004; RIBEIRO et al, 2008).

Nas anormalidades quantitativas, a preferência é por colírios viscosos, sendo a viscosidade dependente da gravidade da doença. Já em casos de anormalidade qualitativas da lágrima, como em disfunções das glândulas de meibômio, há preferência pelo uso de pomadas e mucinomiméticos (GRAHN & STOREY, 2004). Devido ao maior tempo de retenção das apresentações oleosas, elas são recomendadas também em casos de doença grave (ZHANG, 2014).

Baseado nas pesquisas de avaliação das formulações de lubrificantes oculares, MOSHIRFAR et al (2014) criaram um algoritmo para escolha de lubrificantes oculares (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo para escolha dos lubrificantes oculares. Adaptado de Moshifar, 2014.



Já DOGRU et al (2013) apresentam a escolha organizada por componentes dos fármacos de acordo com a gravidade e tipo de alteração (Tabela 3).

Deve-se considerar que, no caso de doença grave, a preferência é por uma formulação livre de conservante, independente do agente de viscosidade, para que não ocorra o agravamento da doença (DEWS, 2007).

TABELA 3. Escolha de uso dos princípios ativos lubrificantes. Adaptada de DOGRU et al, 2013

	Causa	Sinais Clínicos
Carboximetilcelulose	Ceratoconjuntivite seca leve a moderada	Positivo na coloração vital
Alcool Polivinílico	Ceratoconjuntivite seca leve a moderada	Positivo na coloração vital Filme hiperosmolar
Hipromelose	Ceratoconjuntivite seca grave	Positivo na coloração vital
Hialuronato de Sódio	Ceratoconjuntivite seca leve a grave ou disfunção das glândulas tarsais	Positivo na coloração vital Tempo de rompimento lacrimal curto
Hidroxipropil-guar	Ceratoconjuntivite seca evaporativa	Positivo na coloração vital Tempo de rompimento lacrimal curto
Lubrificantes com base oleosa	Ceratoconjuntivite seca evaporativa	Positivo na coloração vital
Povidona e alcool polivinilico	Ceratoconjuntivite seca evaporativa	Positivo na coloração vital

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Idealmente, as lágrimas artificiais devem proteger a superfície ocular, promover regeneração epitelial e ser seguras contra contaminação microbiana, com baixa toxicidade. Objetivou-se descrever estas formulações com o intuito de direcionar a melhor escolha terapêutica, dada a magnitude de opções disponíveis.

Uma importante limitação da literatura é a comparação majoritariamente unicêntrica e entre duas ou três fórmulas distintas. Não há, portanto, um estudo amplo, randomizado e controlado que avalie as diversas formulações do mercado (Messmer, 2015). Além disso, apesar de muitos estudos terem como base modelos experimentais animais, a literatura voltada à medicina veterinária é muito restrita e a base do conhecimento provém de pesquisas em humanos. Como a ceratoconjuntivite seca é uma doença extremamente comum, mais pesquisas veterinárias específicas voltadas para animais domésticos são necessárias.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMUBRAD, T. M.; ALSHEHRI, F. H.; OGBUEHI, K. C.; OSUAGWU, U. L. Comparison of the influence of nonpreserved oxybuprocaine and a preserved artificial tear (thera tears) on human corneal thickness measured by two pachymeters. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v.29 n.5, 462-468, 2013.

AMMAR, D. A.; NOECKER, R. J.; KAHOOK, M. Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. **Advances in Therapy**, v. 27, n. 11, p. 837-845, 2010.

ASBELL, P. A. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion*. **Current Medical Research and Opinion®**, v. 22, n. 11, p. 2149-2157, 2006.

AMRANE, M.; CREUZOT-GARCHER, C.; ROBERT, P. Y.; ISMAIL, D.; GARRIGUE, J. S.; PISELLA, P. J.; BAUDOUIN, C. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease—A randomised comparative study. **Journal Français d'Ophtalmologie**, v.37 n.8, 589-598, 2014.

ARAGONA, P.; DI STEFANO, G.; FERRERI, F., SPINELLA, R.; STILO, A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. **British Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 8, p. 879-884, 2002.

BAUDOUIN, C.; DENOYER, A.; DESBENOIT, N.; HAMM, G.; GRISE, A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 110, p. 40, 2012.

BAUDOUIN, C.; ARAGONA, P.; MESSMER, E. M.; TOMLINSON, A.; CALONGE, M.; BOBORIDIS, K. G.; AKOVA, Y. A.; GEERLING, G.; LABETOULLE, M.; ROLANDO, M. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. **The Ocular Surface**, v. 11, n. 4, p. 246-258, 2013.

BRIGNOLE-BAUDOUIN, F., DESBENOIT, N., HAMM, G., LIANG, H., BOTH, J. P., BRUNELLE, A.; FOURNIER, I.; GUERINEAU, V.; LEGOUFFE, R.; STAUBER, J.; TOUBOUL, D.; WISZTORSKI, M.; SALZET, M.; LAPREVOTE, O.; BAUDOUIN, C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. **PLoS ONE**, v. 7 n.11, p. e50180 2012.

CALONGE, M. The treatment of dry eye. **Survey of Ophthalmology**, v. 45, p. S227-S239, 2001.

CHRISTENSEN, M. T.; COHEN, S.; RINEHART, J.; AKERS, F.; PEMBERTON, B.; BLOOMENSTEIN, M.; LESHER, M.; KAPLAN, D.; MEADOWS, D.; MEUSE, P.;

HEARN, C.; STEIN, J. M. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. **Current Eye Research**, v. 28, n. 1, p. 55-62, 2004.

CHRISTENSEN, M. T. Corneal staining reductions observed after treatment with Systane® Lubricant Eye Drops. **Advances in Therapy**, v. 25, n. 11, p. 1191-1199, 2008.

COHEN, S.; MARTIN, A.; SALL, K. Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 8, p. 157, 2014.

COLLIGRIS, B.; CROOKE, A.; HUETE-TORAL, F.; PINTOR, J. An update on dry eye disease molecular treatment: advances in drug pipelines. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 15, n. 10, p. 1371-1390, 2014.

CORRALES, R. M.; LUO, L.; CHANG, E. Y.; PFLUGFELDER, S. C. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. **Cornea**, v. 27, n. 5, p. 574-579, 2008.

DAVIS, K.; TOWNSEND, W. Tear-film osmolarity in normal cats and cats with conjunctivitis. **Veterinary Ophthalmology**, v. 14, n. s1, p. 54-59, 2011.

DAVITT, W. F.; BLOOMENSTEIN, M.; CHRISTENSEN, M.; MARTIN, A. E. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 347-353, 2010.

DENG, R.; SU, Z.; HUA, X.; ZHANG, Z.; LI, D. Q.; PFLUGFELDER, S. C. Osmoprotectants suppress the production and activity of matrix metalloproteinases induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. **Molecular vision**, v. 20, p. 1243, 2014.

DEWS - INTERNATIONAL DRY EYE WORKSHOP. Management and Therapy of Dry Eye Disease: report of the Management and Therapy subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) **Ocular Surface**, v.5, n.2, p.163–178, 2007.

DOGRU, M.; NAKAMURA, M.; SHIMAZAKI, J.; TSUBOTA, K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 22, n. 12, p. 1581-1601, 2013.

DU TOIT, L. C.; PILLAY, V.; CHOONARA, Y. E.; GOVENDER, T.; CARMICHAEL, T. Ocular drug delivery-a look towards nanobioadhesives. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 1, p. 71-94, 2011.

EPSTEIN, S. P.; AHDOOT, M.; MARCUS, E.; ASBELL, P. A. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 2, p. 113-119, 2009.

GARRETT, Q.; SIMMONS, P. A.; XU, S.; VEHIGE, J.; ZHAO, Z.; EHRMANN, K.; WILLCOX, M. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 48, n. 4, p. 1559, 2007.

GARRETT, Q.; XU, S.; SIMMONS, P. A.; VEHIGE, J.; XIE, R. Z.; KUMAR, A.; FLANAGAN, J. L.; ZHAO, Z.; WILLCOX, M. D. Carboxymethyl cellulose stimulates rabbit corneal epithelial wound healing. **Current Eye Research**, v. 33, n. 7, p. 567-573, 2008.

GIFFORD, P.; EVANS, B. J. W.; MORRIS, J. A clinical evaluation of Systane. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 29, n. 1, p. 31-40, 2006.

GILBARD, J. P.; ROSSI, S. R.; HEYDA, K. G. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. **American journal of ophthalmology**, v. 107, n. 4, p. 348-355, 1989.

GIPSON, I. K. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 48, n. 10, p. 4390-4398, 2007.

GRAHN, B. H.; STOREY, Eric S. Lacrimostimulants and lacrimomimetics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 3, p. 739-753, 2004.

GOMES, J. A. P.; AMANKWAH, R.; POWELL-RICHARDS, A.; DUA, H. S. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. **British Journal of Ophthalmology**, v. 88, n. 6, p. 821-825, 2004.

GUILLOIN, M.; MAISSA, C.; HO, S. Evaluation of the effects on conjunctival tissues of Optive eyedrops over one month usage. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 33, n. 2, p. 93-99, 2010.

HOPKINS, G. Artificial Tears and Ocular Lubricants. In: HOPKINS, G.; PEARSON, R. **Ophthalmic Drugs**, 5^a ed., Edimburgo: Butterworth-Heinemann, 2007. Cap. 15, p. 243-256.

JEE, D.; PARK, S. H.; KIM, M. S.; KIM, E. C.. Antioxidant and Inflammatory Cytokine in Tears of Patients With Dry Eye Syndrome Treated With Preservative-Free Versus Preserved Eye Drops Preservative-Free Versus Preserved Eye Drops. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 8, p. 5081-5089, 2014.

KAERCHER, T.; BUCHHOLZ, P.; KIMMICH, F. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive™: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 3, p. 33, 2009.

KAUR, I. P.; LAL, S.; RANA, C.; KAKKAR, S.; SINGH, H.. Ocular preservatives: associated risks and newer options. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 28, n. 3, p. 93-103, 2009.

KHANAL, S.; TOMLINSON, A.; PEARCE, E. I.; SIMMONS, P. A. Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. **Cornea**, v. 26, n. 2, p. 175-181, 2007.

LABBÉ, A.; PAULY, A., LIANG, H.; BRIGNOLE-BAUDOIN, F.; MARTIN, C.; WARNET, J. M.; BAUDOIN, C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. **Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics**, v. 22, n. 4, p. 267-278, 2006.

LALLEMAND, F.; DAULL, P.; BENITA, S.; BUGGAGE, R.; GARRIGUE, J. S. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. **Journal of drug delivery**, v. 2012, 2012.

LEKHANONT, K.; CHUCKPAIWONG, V.; VONGTHONGSRI, A.; SANGIAMPORNANIT, T. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. **Optometry & Vision Science**, v. 91, n. 1, p. 39-46, 2014.

LÓPEZ-GARCÍA, J. S.; GARCÍA-LOZANO, I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. **Ophthalmology**, v. 119, n. 11, p. 2225-2230, 2012.

MCGINNIGLE, S.; EPERJESI, F.; NAROO, S. A. A preliminary investigation into the effects of ocular lubricants on higher order aberrations in normal and dry eye subjects. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 37, n. 2, p. 106-110, 2014.

MESSMER, E. M. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 5, p. 71, 2015.

MOORE, C.P. Diseases and Surgery of the Lacrimal Secretory System. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Cap. 16, p. 583-608.

MOORE, J. E.; VASEY, G. T.; DARTT, D. A.; MCGILLIGAN, V. E.; ATKINSON, S. D.; GRILLS, C.; LAMEY, P. J.; LECCISOTTI, A.; FRAZER, D. G.; MOORE, T. C. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell function in the human ocular surface. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 52, n. 9, p. 6174-6180, 2011.

MOSHIRFAR, M.; PIERSON, K.; HANAMAIKAI, K.; SANTIAGO-CABAN, L.; MUTHAPPAN, V.; PASSI, S. F. Artificial tears potpourri: a literature review. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 8, p. 1419, 2014.

NICHOLS, K. K.; FOULKS, G. N.; BRON, A. J.; GLASGOW, B. J.; DOGRU, M.; TSUBOTA, K.; LEMP, M. A.; SULLIVAN, D. A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 52, n. 4, p. 1922, 2011.

NOECKER, R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. **Advances in Therapy**, v. 18, n. 5, p. 205-215, 2001.

- NOECKER, R. J.; HERRYGERS, L. A.; ANWARUDDIN, R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. **Cornea**, v. 23, n. 5, p. 490-496, 2004.
- III, G., DEVRIES, D. K.; KARPECKI, P. M.; CIOLINO, J. B. An evaluation of retaine™ ophthalmic emulsion in the management of tear film stability and ocular surface staining in patients diagnosed with dry eye. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 9, p. 235, 2015.
- PAPA, V.; ARAGONA, P.; RUSSO, S.; DI BELLA, A.; RUSSO, P.; MILAZZO, G. Comparison of hypotonic and isotonic solutions containing sodium hyaluronate on the symptomatic treatment of dry eye patients. **Ophthalmologica**, v. 215, n. 2, p. 124-127, 2001.
- PERCHES, C.S.; BRANDÃO, C.V.S.; RANZANI, J.J.T.; ROCHA, N.S.; SERENO, M.G.; FONZAR, J.F. Matriz Metaloproteinases na reparação corneal. Revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, v. 19, n. 4, p. 480-489, 2012.
- RAH, M. J. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. **Optometry-Journal of the American Optometric Association**, v. 82, n. 1, p. 38-43, 2011.
- RIBEIRO, A. P.; BRITO, F. L. D. C.; MARTINS, B. D. C.; MAMEDE, F.; LAUS, J. L. Qualitative and quantitative tear film abnormalities in dogs. **Ciência Rural**, v.38, n.2, 568-575, 2008.
- SEBBAG, L.; PARK, S. A.; KASS, P. H.; MAGGS, D. J.; MURPHY, C. J. Tear film osmolarity measurements using the TearLab™ osmometer in normal dogs and dogs with dry eye disease. In: **Investigative Ophthalmology & Visual Science annual meeting**, 2014.
- SCHMIDT, T. A.; SULLIVAN, D. A.; KNOP, E.; RICHARDS, S. M.; KNOP, N.; LIU, S.; SAHIN, A.; DARABAD, R. R.; MORRISON, S.; KAM, W. R.; SULLIVAN, B. D. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. **JAMA Ophthalmology**, v. 131, n. 6, p. 766-776, 2013.
- SCHRAGE, N.; FRENTZ, M.; SPOELER, F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite®-preserved versus unpreserved eye drops. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 250, n. 9, p. 1333-1340, 2012.
- SIMMONS, P. A.; VEHIGE, J. G. Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment. **Cornea**, v. 26, n. 3, p. 294-302, 2007.
- SIMMONS, P. A.; CARLISLE-WILCOX, C.; CHEN, R.; LIU, H.; VEHIGE, J. G. Efficacy, Safety, and Acceptability of a Lipid-Based Artificial Tear Formulation: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. **Clinical Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 858-868, 2015a.

SIMMONS, P. A.; LIU, H.; CARLISLE-WILCOX, C.; VEHIGE, J. G. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 9, p. 665, 2015b.

SPRINGS, C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. 2010. In: Brewitt H (ed): **Research Projects in Dry Eye Syndrome**. Basel, Karger, 2010, vol 45, pp 139–147

TOMLINSON, A.; KHANAL, S.; RAMAESH, K.; DIAPER, C.; MCFADYEN, A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 10, p. 4309-4315, 2006.

TROIANO, P.; MONACO, G.. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. **Cornea**, v. 27, n. 10, p. 1126-1130, 2008.

TSUBOTA, K.; MONDEN, Y.; YAGI, Y.; GOTO, E.; SHIMMURA, S.. New treatment of dry eye: the effect of calcium ointment through eyelid skin delivery. **British journal of Ophthalmology**, v. 83, n. 7, p. 767-770, 1999.

TU, E. Y. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 28, n. 3, p. 182-187, 2014.

UBELS, J. L.; MCCARTNEY, M. D.; LANTZ, W. K.; BEAIRD, J.; DAYALAN, A.; EDELHAUSER, H. F. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. **Archives of Ophthalmology**, v. 113, n. 3, p. 371-378, 1995.

UBELS, J. L.; CLOUSING, D. P.; VAN HAITSMAN, T. A.; HONG, B. S.; STAUFFER, P.; ASGHARIAN, B.; MEADOWS, D. Pre-clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. **Current Eye Research**, v. 28, n. 6, p. 437-444, 2004.

VICARIO-DE-LA-TORRE, M.; BENÍTEZ-DEL-CASTILLO, J. M.; VICO, E.; GUZMÁN, M.; DE-LAS-HERAS, B.; HERRERO-VANRELL, R.; MOLINA-MARTÍNEZ, I. T. Design and Characterization of an Ocular Topical Liposomal Preparation to Replenish the Lipids of the Tear Film Ocular Topical Liposomal Preparation. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 12, p. 7839-7847, 2014.

WILLIAMS, D. L. Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 2, p. 251-268, 2008.

WILLIAMS, D. L.; MANN, B. K. Efficacy of a crosslinked hyaluronic acid-based hydrogel as a tear film supplement: a masked controlled study. **PLoS ONE**, v. 09, n. 06 2014.

YANCEY, Paul H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. **Journal of Experimental Biology**, v. 208, n. 15, p. 2819-2830, 2005.

ZHANG, W.; WANG, Y.; LEE, B. T. K.; LIU, C.; WEI, G.; LU, W. A novel nanoscale-dispersed eye ointment for the treatment of dry eye disease. **Nanotechnology**, v. 25, n. 12, p. 125101, 2014.

ZHU, S.; NÖLLE, B.; DUNCKER, G. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas. **British Journal of Ophthalmology**, v. 81, n. 1, p. 80-84, 1997.