

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS**

**MEDICINA VETERINÁRIA**

**KAROLINE ALVES DE OLIVEIRA MARINHO**

**ABCESSO ESTROMAL EM CórNEA DE CÃO: Relato de caso**

**VARGINHA- MG**

**2021**

**KAROLINE ALVES DE OLIVEIRA MARINHO**

**ABCESSO ESTROMAL EM CÓRNEA DE CÃO: Relato de caso**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas como pré-requisito para Obtenção do grau de Bacharel, sob orientação do Profs. MSc. Sávio Tadeu Almeida Júnior e Co-orientação da MSc. Karen Medina Teixeira Tavernezi.

**VARGINHA- MG  
2021**

**KAROLINE ALVES DE OLIVEIRA MARINHO**

**ABCESSO ESTROMAL EM CÓRNEA DE CÃO: Relato de caso**

Monografia apresentada ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas, como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel pela Banca Examinadora composta pelos membros:

Aprovado em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Prof. Me. Sávio Tadeu Almeida Júnior

---

Prof. Dra. Laís Melício Cintra Bueno

---

M.V. Breno Henrique Alves

OBS.:

Dedico este trabalho a todos aqueles que  
contribuíram para sua realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço especial e primeiramente a Deus por permitir que eu esteja presente e tenha conseguido chegar até aqui, por ter me dado sabedoria e tranquilidade ao realizar este trabalho. Agradeço ao meu marido, Mateus, por me apoiar e entender a necessidade de investimento de tempo a este trabalho.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã Kamilla que confiaram em mim e, especialmente, minha irmã que sempre dispôs de tempo para me ajudar em todos os trabalhos acadêmicos, embora não graduada ela foi muito importante para a realização deste, dando sua visão como leitora.

Agradeço imensamente à Dra. Danielle da Clínica de Especialidades Veterinárias Gaia por permitir minha realização de estágio.

Agradeço a Dra. MSc. Karen Medina Teixeira Tavernezi Oftalmologista. Foi a partir de sua didática excelente e amplo conhecimento que me apaixonei pela oftalmologia veterinária dando início a este trabalho. Agradeço pela paciência, dedicação, sinceridade e oportunidade de poder aprender tanto em tão pouco tempo.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

## RESUMO

O olho representa um importante órgão dos sentidos responsável pela visão. Composto por muitas estruturas, a córnea é a mais externa e está sujeita a muitas afecções, algumas comuns na rotina clínica e outras raras ou pouco descritas na literatura científica. O abscesso estromal é uma afecção incomum em cães em que uma microperfuração no epitélio corneano permite a entrada e difusão de microorganismos, acometendo a porção estromal da córnea. Desta forma, objetivo do relato é descrever o caso de um abscesso em estroma profundo em córnea de cão da raça Shih-tzu. Ao exame oftalmológico o olho esquerdo apresentou uma estrutura opaca, branco-amarelada, protrusa na região centro-lateral da córnea, hiperemia e congestão da conjuntiva bulbar e palpebral, blefaroespasma, quemose, e presença de secreção mucosa em quantidade moderada. O diagnóstico foi abscesso em estroma corneano associado à uveíte reflexa e o tratamento preconizado foi cirúrgico por técnica de ceratectomia lamelar seguida de sobreposição de enxerto conjuntival pediculado. Com 70 dias de pós-cirúrgico a paciente já não apresentava os sinais clínicos inflamatórios antes observados. No local do enxerto manteve-se um leucoma cicatricial com poucos vasos sanguíneos. O tratamento mostrou-se eficaz em solucionar o abscesso estromal e na manutenção da visão do paciente. Apesar da persistência de uma opacidade localizada na córnea (leucoma), esta confere discreto prejuízo à visão, uma vez que sua posição é lateralizada no bulbo, não interferindo na visão central, que é mais importante para animais predadores do que a visão periférica.

**Palavras-chave:** soro autólogo, ceratectomia, oftalmologia, veterinária.

## **ABSTRACT**

*The eye represents an important sense organ responsible for vision. Composed of many structures, the cornea is the most external and is subject to many conditions, some common in clinical routine and others rare or little described in the scientific literature. Stromal abscess is an uncommon condition in dogs in which a microperforation allows the entry and diffusion of microorganisms, affecting the stromal portion of the cornea. Thus, the objective of this report is to describe the case of an abscess in the deep stroma in the cornea of a Shih-tzu dog. On ophthalmological examination, the left eye showed an opaque, yellowish-white structure, protruding in the central-lateral region of the cornea, hyperemia and congestion of the bulbar and palpebral conjunctiva, blepharospasm, chemosis, and the presence of moderate amount of mucous secretion. The diagnosis was abscess in corneal stroma associated with reflex uveitis and the recommended treatment was surgical lamellar keratectomy followed by overlapping pedicled conjunctival graft. 70 days after surgery, the patient no longer had the clinical signs of inflammation observed before. A scarring leucoma with few blood vessels remained at the graft site. The treatment proved to be effective in resolving the stromal abscess and maintaining the patient's vision. Despite the persistence of an opacity located in the cornea (leukoma), this causes a slight impairment of vision, since its position is lateralized in the medulla, not interfering with central vision, which is more important for predatory animals than peripheral vision.*

**Keywords:** *autologous serum, keratectomy, ophthalmology, veterinary.*



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação camadas do bulbo do olho. Túnica fibrosa (roxo claro e escuro); Túnica vascular (Laranja claro); Túnica nervosa (laranja escuro) .....	11
Figura 2 – Constituintes da córnea .....	12
Figura 3 – Paciente Amy, raça Shith-tzu.....	15
Figura 4 – Estrutura opaca, branco-amarelada, protrusa na região centro-lateral da córnea, hiperemia e congestão da conjuntiva bulbar e palpebral.....	16
Figura 5 - Curetagem da porção da córnea com malácia .....	16
Figura 6 – A: fragmento filamentosos obtido na curetagem da córnea, apontado pela seta preta. B: área exposta da córnea após ceratectomia.....	17
Figura 7 – A: Desenho esquemático da localização da incisão na conjuntiva, marcada por linha tracejada. B: Foto do pedículo da conjuntiva bulbar incisado perpendicularmente ao limbo...	17
Figura 8 - Remoção da conjuntiva da Cápsula de Tenon. ....	18
Figura 9 – A: foto A mostra a realização da sutura do pedículo à córnea. O foto B e o desenho esquemático C ilustram o resultado final do enxerto conjuntival pediculado, a lesão cirúrgica está totalmente coberta e protegida pelo enxerto.....	18
Figura 10 – A: Desenho esquemático da realização do flap da terceira pálpebra. A borda da terceira pálpebra é pinçada, transfixada e acomodada sob a pálpebra superior. B: A pálpebra superior é transfixada, de dentro para fora, e o ponto é fixado pela parte externa da pálpebra, com sutura captonada, para que o nó não fique em contato com a superfície ocular. Fotos C e D exibem resultado final.....	19
Figura 11 – A: Aspecto do enxerto pediculado momentos antes de sua remoção, entra-se devidamente aderido e bem vascularizado. B: É possível evidenciar a parcial remoção do pedículo .....	20
Figura 12 – Evolução clínica da paciente com 110 e 140 dias após a cirurgia (da direita para a esquerda). Notar ausência de sinais inflamatório e evolução da transparência da córnea nas bordas do leucoma cicatricial e aspecto brilhante e saudável da córnea .....	21

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. A córnea .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Abscesso estromal.....</b>	<b>13</b>
<b>3. RELATO DE CASO .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Resultados .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Discussão .....</b>	<b>21</b>
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXO A – Parecer CFM nº 40/2017 referente ao uso terapêutico de soro autólogo. ...</b>	<b>27</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

O olho é considerado um importante órgão sensitivo, responsável pela visão. O ato de enxergar é complexo e envolve diversas estruturas oculares, musculares e nervosas. Simplificadamente, os raios luminosos do ambiente que penetram o olho são captados por receptores na retina, alcançam o sistema nervoso central (SNC) por meio do nervo óptico e, no córtex cerebral, a percepção da visão acontece (OFRI, 2008).

A córnea é a estrutura mais externa do bulbo ocular e sua transparência permite a penetração de luz para o meio interno. A transparência se dá pela inexistência de vasos sanguíneos, ausência de pigmentos, relativo estado de desidratação (detrugescência), terminações nervosas desprovidas de bainhas de mielina e organização das fibrilas colágenas no estroma (MEEKINS, 2021).

A córnea é um dos tecidos mais sensíveis a dor. O epitélio, camada corneana mais externa, é ricamente innervado com receptores da dor e, por este motivo, as afecções que geram lesões superficiais na córnea são mais dolorosas em relação às lesões profundas, inclusive esta sensação pode ser acentuada pelo simples ato de piscar (BRAGA et al., 2004; COLVILLE, 2010; STADES et al., 2010).

O aumento da expectativa de vida dos animais de companhia propiciou o conhecimento e consciência dos proprietários com relação as afecções oftálmicas e, desta forma, estas compreendem grande percentual dos atendimentos em clínicas de pequenos animais (TAMILMAHAN et al, 2013). Entre as afecções oculares, as localizadas na córnea são uma das mais frequentes, representando em torno de 48% delas (ANTONIA et al., 2014).

Algumas patologias de córnea em cães são raras ou pouco descritas na literatura científica. Desta forma, objetivo do relato é descrever o caso de um abscesso em estroma profundo em córnea de cão da raça Shih- tzu.

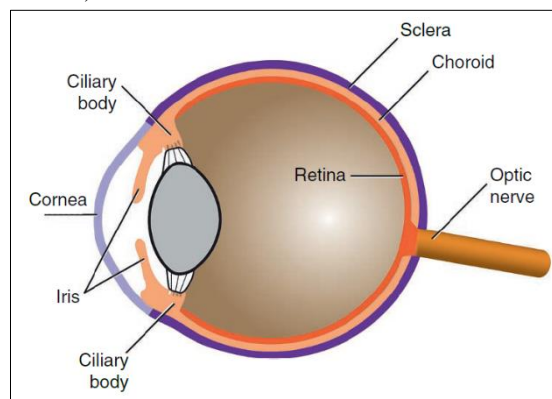
## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. A córnea**

O olho é composto por três túnicas (também chamadas de camadas): Túnica Nervosa

(interna), Túnica Vascular (média) e Túnica Fibrosa (mais externa) (fig. 1). A túnica nervosa se resume à retina, nela se encontram células fotossensíveis denominadas fotorreceptores e conexões sinápticas que transmitem o impulso ao nervo óptico, permitindo a formação de imagem. A camada vascular, mais conhecida como Úvea, tem como principal função o aporte sanguíneo e nutrição das estruturas intra-oculares. Ela é constituída pela íris, corpo ciliar e coróide (OFRI, 2008).

Figura 1 - Representação camadas do bulbo do olho. Túnica fibrosa (roxo claro e escuro); Túnica vascular (Laranja claro); Túnica nervosa (laranja escuro).

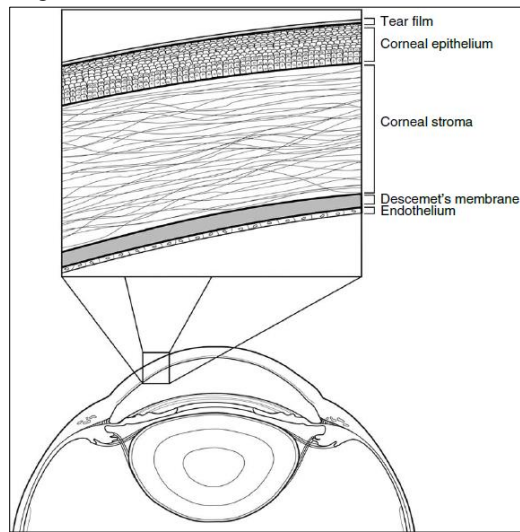


Fonte: (MEEKINS, 2021, p. 51)

A Camada Fibrosa, a mais anterior, é constituída pela córnea e esclera cujas funções são, respectivamente, permitir a entrada de luz e conferir resistência e formato ao bulbo. Ao encontro destas duas estruturas denomina-se limbo, utilizado como referência ao identificar lesões de córnea ou esclera (DYCE, 2010).

A córnea é uma estrutura transparente, livre de vasos sanguíneos e pigmentos, coberta pelo filme lacrimal e organizada em quatro camadas (fig. 2). São elas: epitélio, estroma, membrana de descemet e endotélio. Entre suas funções estão permitir a passagem de luz para dentro do bulbo ocular, a refração dos raios luminosos, proteção e suporte de conteúdo intraocular (CRISPIN, 2002; LEDBETTER, 2013). Sua nutrição e remoção de produtos do metabolismo celular é dependente do filme lacrimal (SAMUELSON, 2013).

Figura 2 - Constituintes da Córnea.



Fonte: (WHITLEY, 2021, p. 1083)

A espessura da córnea é variável conforme a espécie, mas, na maior parte dos animais domésticos, ela é menor que 1 milímetro. O centro da córnea tende a ter uma espessura mais fina, (0,45 a 0,55 milímetros), em relação à sua periferia (0,50 a 0,65 milímetros) (LEDBETTER, 2013).

O epitélio corneano é a camada mais externa e em cães possui de 25 a 40 micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) de espessura. É composto por epitélio estratificado (várias camadas) pavimentoso (células de formato achatado com núcleos alongados) não queratinizado e está fortemente aderido à membrana basal por hemidesmossomos (estruturas proteicas de conexão) (OFRI, 2008; JUNQUEIRA, 2013).

O estroma confere firmeza ao bulbo ocular constituindo cerca de 90% da espessura corneana. É formado por ceratócitos (células fixas e infrequentes), substância fundamental e fibrilas colágenas, as quais são organizadas em lamelas (feixes paralelos) que, entrelaçadas com linfócitos, macrófagos e neutrófilos, mantêm a transparência da córnea (OFRI, 2008).

A membrana de Descemet é a membrana basal do endotélio corneano e está localizada posteriormente ao estroma e anteriormente ao endotélio. Ela é acelular, composta por fibras colágenas e elástica com potencial de regeneração, uma vez que sua manutenção ocorre a partir do endotélio, desta forma sua espessura aumenta com o avançar da idade do animal (OFRI, 2008; SAMUELSON, 2013).

O endotélio possui uma camada simples de células com alta atividade metabólica e possui a importante função de bombear íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ) do estroma para a câmara anterior, levando ao transporte passivo de água no mesmo sentido. Sua atuação mantém a adequada desidratação (deturgescência) para transparência da córnea. O endotélio corneano possui

baixíssimo potencial de regeneração no animal adulto, por isso, a perda de células endoteliais secundárias a lesão e inflamação leva a opacificação permanente (OFRI, 2008).

A córnea possui a maior densidade em terminações nervosa de todo o corpo, o que permite sua extrema sensibilidade frente à estímulos mecânico, térmico ou químico. Quando estas terminações identificam o fator nocivo, na superfície da córnea, promovem a sensação de dor e estimulam o fechamento de pálpebras e produção lacrimal (STADES et al., 2010; LUM, 2018).

Kafarnik (2008) considera que animais braquicefálicos manifestam menor sensibilidade corneana quando comparados a outras raças mesocefálicas ou dolicocefálicas. Isso faz com que o animal não se sinta tão incomodado com algum pelo ou corpo estranho tocando a córnea e permite que este estímulo irritante permaneça por mais tempo, facilitando a ocorrência de lesões corneanas.

Uma lesão superficial na córnea estimula reflexos axonais que ativam terminações nervosas do trato uveal gerando sinais de inflamação na úvea, caracterizando uma uveíte anterior reflexa. A inflamação causa aumento de permeabilidade vascular da barreira hemato-aquosa possibilitando o extravasamento, para a câmara anterior, de células inflamatórias, eritrócitos e proteínas. A resposta inflamatória aguda pode ser marcada por uma fase exsudativa, podendo conter neutrófilos polimorfonucleares e tecidos necróticos, caracterizando clinicamente o hipópio (WHITLEY, 2021; TOWNSEND, 2008).

A córnea responde a agressões de várias maneiras, como a neovascularização que se define pelo surgimento de novos vasos sanguíneos. Uma neovascularização superficial é facilmente visualizada ultrapassando a região do limbo e se ramificando no interior da córnea. Quando profunda, os vasos são mais escuros, curtos e retos. Geralmente, a profundidade dos vasos é um indicativo fidedigno da localização da lesão inicial. Após reparação da córnea os vasos se estreitam e o caminho percorrido por eles fica delimitado permanentemente, denominado “vasos fantasmas” (CRISPIN, 2002).

## **2.2. Abscesso estromal**

O abscesso estromal é uma afecção que acomete a porção estromal da córnea. Brooks (2017) comenta que sua formação pode ter início com uma microperfuração epitelial e que, posteriormente, na reepitelização, ou seja, no reparo desta camada mais externa da córnea, as células epiteliais adjacentes se dividem e migram sobre a ferida. Esta regeneração acaba

retendo, naturalmente, agentes infecciosos ou corpos estranhos no estroma anterior ou profundo.

O processo regenerativo do epitélio corneano ocorre, de acordo com Crispin (2002), naturalmente em cerca de sete dias. Neste breve espaço de tempo em que o agente agressor fica retido pela cicatrização uma intensa resposta inflamatória acontece, como defesa natural do tecido e, combinada a multiplicação de microrganismos ali envolvidos, dão origem a um abscesso (OFRI, 2008).

A difusão dos agentes infecciosos retidos no estroma atrai a migração de neutrófilos e células inflamatórias, oriundos do filme lacrimal, limbo ou trato uveal (através do humor aquoso). Estes leucócitos, principalmente os neutrófilos, liberam enzimas proteolíticas, que degradam o colágeno estromal (BROOKS, 2017).

As enzimas proteolíticas como colagenase e protease, que são liberados por células epiteliais, neutrófilos e ceratócitos, desempenham funções fisiológicas na renovação e remodelamento do estroma corneano colaborando na remoção de células desvitalizadas e detritos da córnea. Inibidores de proteases estão presentes naturalmente no filme lacrimal e impossibilitam a degradação excessiva do colágeno estromal (WHITLEY, 2021).

Quando há o desequilíbrio entre enzimas e inibidores ocorre uma rápida degradação patológica do estroma corneano, denominada ceratomalácia, caracterizada por uma degeneração do estroma, que permite uma progressão rápida da lesão e aumenta as chances de perfuração ocular. A degeneração estromal pode ser agravada se houver contaminação bacteriana secundária na lesão corneana, principalmente se há envolvimento de *Pseudomonas spp.* e *Streptococcus spp.*, que também produzem proteases e colagenases (OFRI, 2008). O manejo ideal da ceratomalácia, ou “melting”, consiste em eliminar a infecção e reduzir o impacto de colagenase e outras proteases na córnea (WHITLEY, 2021).

### **3. RELATO DE CASO**

Foi atendido no Centro Veterinário Especializado – GAIA, um cão da raça Shih-tzu (fig. 3), com 4 anos de idade, fêmea, pesando 4,6 quilos, que passou por consulta oftalmológica.

Figura 3 – Paciente Amy, raça Shith-tzu



Fonte: Acervo pessoal (2020)

Os tutores relatavam que o animal passou por atendimento prévio por médico veterinário que prescreveu Tobramicina colírio a cada 6 horas (QID), Diclofenaco sódico 1mg colírio<sup>1</sup> a cada 12 horas (BID) e lubrificante oftalmológico a cada 12 horas, como terapia para úlcera de córnea diagnosticada no momento da consulta. Os tutores informaram observar uma melhora inicial e, posteriormente, uma piora.

Ao exame físico oftalmológico não foram identificadas alterações dignas de nota no olho direito. O olho esquerdo apresentou uma estrutura opaca, branco-amarelada (fig. 4), protrusa na região centro-lateral da córnea, neovascularização, hiperemia e congestão da conjuntiva bulbar e palpebral, blefaroespasma, quemose, hipópio e presença de secreção mucosa em quantidade moderada. O teste de fluoresceína foi negativo para ambos os olhos (direito e esquerdo), resposta à ameaça e reflexos pupilares estavam normais em ambos os olhos.

---

<sup>1</sup> Still ® - Allergan



Figura 4 - Estrutura opaca, branco-amarelada, protrusa na região centro-lateral da córnea, hiperemia e congestão da conjuntiva bulbar e palpebral.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

O diagnóstico para a lesão observada foi abscesso em estroma corneano associado à uveíte reflexa. O tratamento preconizado no caso foi cirúrgico, por técnica de ceratectomia lamelar seguida de sobreposição de enxerto conjuntival pediculado.

Para tal procedimento cirúrgico o protocolo anestésico seguido foi:

- Pré- anestesia com morfina (0,7 mg/kg);
- Indução anestésica com cetamina (3 mg/kg) + propofol (5 mg/kg);
- Anestesia local infiltrativa com lidocaína 1ml diluída em 1ml de soro;
- Anestesia inalatória com isoflurano.

Com auxílio de magnificação de 5x por meio de lupa cirúrgica, e epitélio foi removido com um bisturi nº 15, e a porção da córnea em malácia foi devidamente curetada com tesoura de castroviejo (fig. 5) revelando alcançar o estroma profundo.

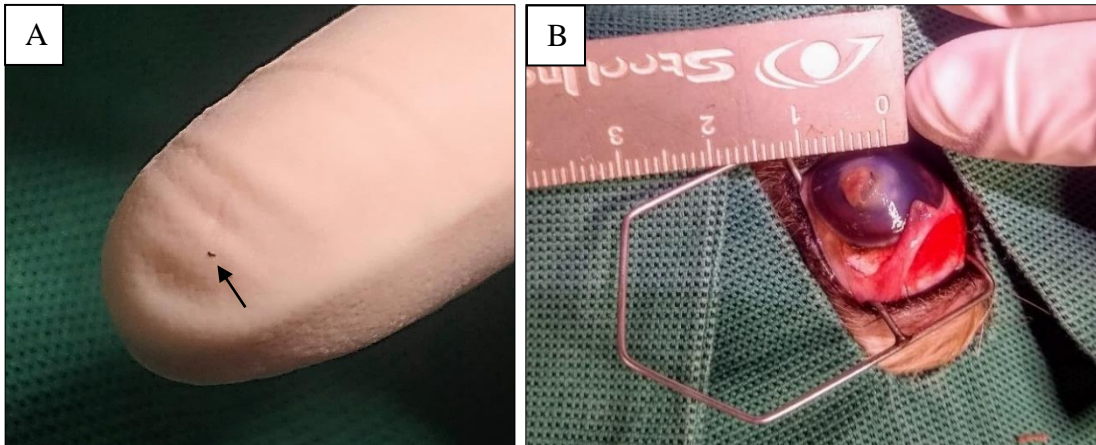
Figura 5: Curetagem da porção da córnea com malácia



Fonte: Acervo pessoal (2020)

Entre o material curetado, foi obtido fragmento filamentososo de tamanho inferior a 1 mm, indicado pela seta preta na figura 6 - A. Após ceratectomia a área exposta da córnea apresentava aproximadamente 0,3 cm de tamanho, conforme mostrado na figura 6 - B abaixo.

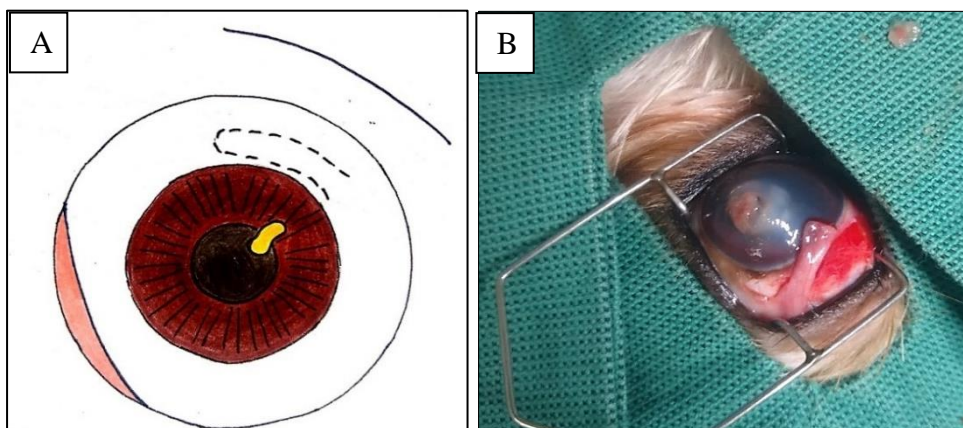
Figura 6 – A: fragmento filamentososo obtido na curetagem da córnea, apontado pela seta preta. B: área exposta da córnea após ceratectomia



Fonte: Acervo pessoal (2020)

Na sequência, um enxerto de conjuntiva foi posicionado sobre a ferida aberta de forma a proteger e oferecer suprimento sanguíneo auxiliando na resolução da ferida cirúrgica. Para tanto, um pedículo da conjuntiva bulbar foi incisado perpendicularmente ao limbo, como demonstrado no desenho esquemático 7-A e figura 7-B, na região mais próxima da lesão. Removeu-se do tecido fibroso subjacente a conjuntiva sobreposta, denominado Cápsula de Tenon (fig. 8), para evitar a retração posterior do pedículo.

Figura 7 – A: Desenho esquemático da localização da incisão na conjuntiva, marcada por linha tracejada. B: Foto do pedículo da conjuntiva bulbar incisado perpendicularmente ao limbo.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

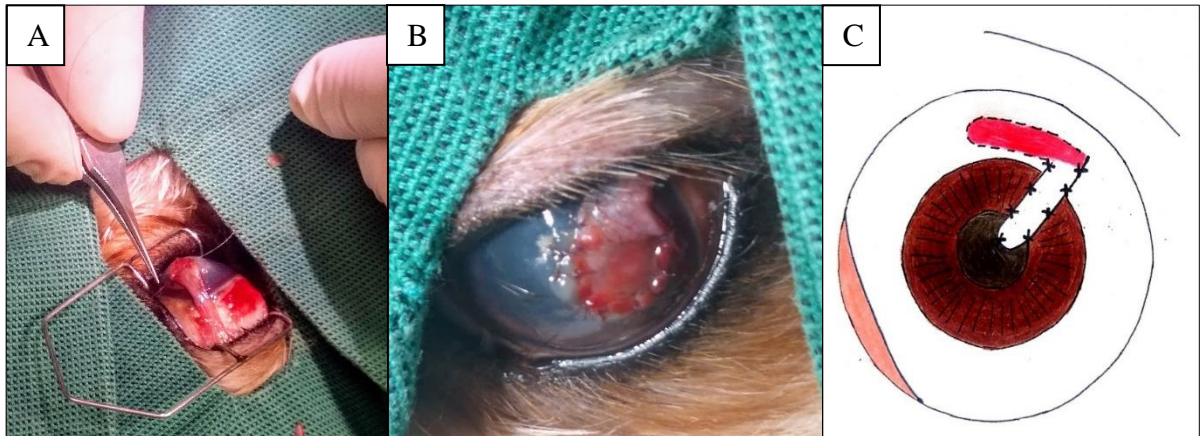
Figura 8 - Remoção da conjuntiva da Cápsula de Tenon.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

Em seguida, o pedículo foi suturado à córnea com pontos simples interrompidos, exibido na figura 9 - A, a seguir, utilizando fio absorvível Poliglactina 910 8-0. O resultado final é demonstrado na figura 9 - B e desenho esquemático 9 - C, a lesão torna-se totalmente coberta pelo enxerto conjuntival pediculado.

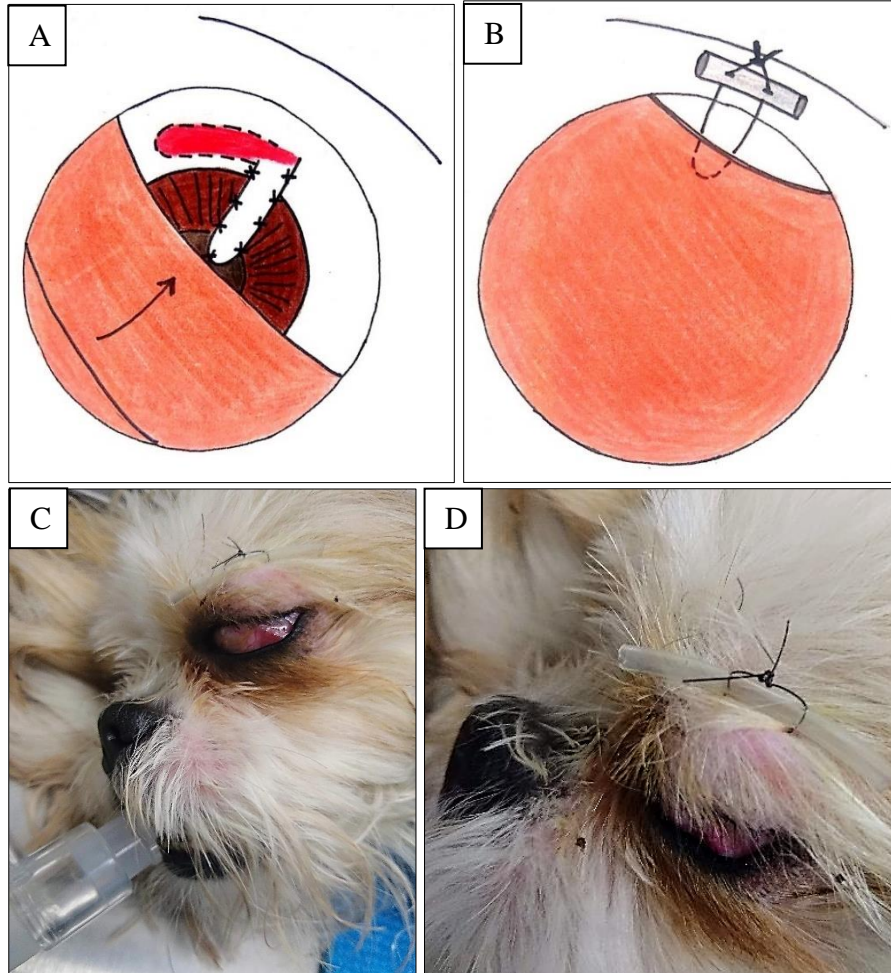
Figura 9 – Foto A mostra a realização da sutura do pedículo à córnea. Foto B e o desenho esquemático C ilustram o resultado final do enxerto conjuntival pediculado, a lesão cirúrgica está totalmente coberta e protegida pelo enxerto.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

Ao término do procedimento, a sutura captonada (fig. 10 - B) foi aplicada para a realização do flap de terceira pálpebra, ilustrado pela figura 10 – A, a seguir. A sutura captonada foi empregada afim de evitar o esgarçamento da pálpebra, diminuindo a tensão do fio de sutura, sobre a mesma. A figura 10 – C e D exibem o resultado final.

Figura 10 – A: Desenho esquemático da realização do flap da terceira pálpebra. A borda da terceira pálpebra é pinçada, transfixada e acomodada sob a pálpebra superior. B: A pálpebra superior é transfixada, de dentro para fora, e o ponto é fixado pela parte externa da pálpebra, com sutura captonada, de maneira que o nó não tenha contato com a superfície ocular. Fotos C e D exibem resultado final.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

No pós-cirúrgico foram prescritos:

- Uso oral: doxiciclina 5mg/kg a cada 12 horas durante 28 dias, carprofeno 2,2 mg/kg a cada 12 horas durante 4 dias, tramadol 2 mg/kg a cada 8 horas durante 4 dias.
- Uso tópico (oftalmológico): colírio de ciprofloxacina 1 gota a cada 1 hora, durante 21 dias, pomada de ciprofloxacina<sup>2</sup> 1cm à noite para ser iniciado ao sétimo dia de pós-operatório
- Uso tópico (oftalmológico): Soro autólogo 1 gota a cada 8 horas durante 7 dias. O soro autólogo é um derivado sanguíneo obtido a partir de uma amostra de sangue, coletada do próprio paciente.

<sup>2</sup> Maxiflox ® - Latinofarma.

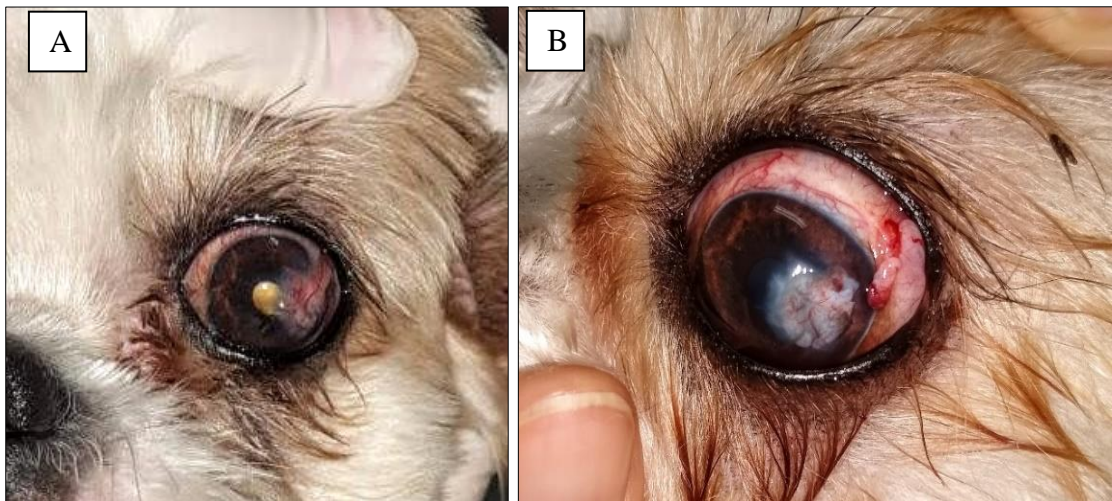
- Uso obrigatório do colar elizabetano até o final do tratamento.

### 1.1. Resultados

Foram realizados retornos pós-cirúrgicos a cada 3 dias e vinte dias após a cirurgia foi removido o flap da terceira pálpebra. Nesse momento, o pedículo apresentava boa vascularização e aderência e não foram observadas complicações cirúrgicas.

Após 70 dias a paciente voltou para o procedimento de remoção do pedículo do enxerto conjuntival (fig. 11 - A), contudo por complicações anestésicas, intrínsecas à paciente, não foi possível a remoção total do tecido enxertado, que se apresentava parcialmente aderido, conforme demonstrado na figura a seguir (fig. 11 - B).

Figura 11 – A: Aspecto do enxerto pediculado momentos antes de sua remoção, entra-se devidamente aderido e bem vascularizado. B: É possível evidenciar a parcial remoção do pedículo.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

A paciente já não apresentava os sinais inflamatórios de antes: blefaroespasmos, hipópio, hiperemia e secreção ocular. No local do enxerto manteve-se um leucoma cicatricial com poucos vasos sanguíneos, apresentado na figura 12 a seguir.

Figura 12 – Evolução clínica da paciente com 110 e 140 dias após a cirurgia (da esquerda para direita). Notar ausência de sinais inflamatório e evolução da transparência da córnea nas bordas do leucoma cicatricial e aspecto brilhante e saudável da córnea.



Fonte: Acervo pessoal (2020)

### 3.1. Discussão

O Abscesso estromal é uma condição patológica em que, inicialmente uma lesão penetrante na córnea acarreta em ruptura da barreira epitelial corneal permitindo a entrada de bactérias, fungos ou corpos estranhos de origem orgânica (ESSON, 2015; CRISPIN, 2002). A rápida cicatrização desta camada corneana permitiu que o agente invasor, neste caso um corpo estranho, ficasse retido na córnea avascular provocando uma intensa resposta inflamatória e multiplicação de microrganismos (OFRI, 2008), dando origem ao abscesso.

Esta condição ocorre com mais frequência em equinos, principalmente devido a localização lateral e exposta do bulbo ocular, associado ao comportamento assustado da espécie, viabilizando-a a esta e outras muitas afecções de córnea (GILGER, 2014). Este relato de caso demonstra a possibilidade, embora incomum, de ocorrência do abscesso estromal em cães principalmente quando estes são braquicefálicos, devido maior exposição do bulbo ocular e da córnea, predispondo a traumas (OFRI, 2008; AMORIM et al, 2018).

O diagnóstico do abscesso corneano é realizado através de histórico e achados clínicos. O tratamento preconizado é por meio de remoção do foco infeccioso com desbridamento e curetagem (ESSON, 2015). No presente caso, ao realizar o desbridamento uma estrutura filamentosa foi encontrada no estroma corneano, o que possibilita a interpretação de que inicialmente houve um trauma perfurante que possibilitou a entrada do corpo estranho que ficou

alojado no estroma após a rápida cicatrização do epitélio corneano. Tal fato justifica a não absorção do corante de fluoresceína, no momento de sua aplicação, uma vez que o epitélio já se encontrava íntegro, não havendo exposição do estroma subjacente.

Afecções que acometem a porção anterior da córnea, como cisto de inclusão epitelial, úlcera de córnea e melting devem estar na lista de diagnósticos diferenciais. O cisto de inclusão epitelial, diferente do caso clínico oftalmológico em questão, se apresenta como lesões crônicas elevadas de coloração branco-rosada e não dolorosas (WHITLEY, 2021). As possibilidades de úlcera de córnea foram eliminadas pelo teste de fluoresceína negativo. A malácia estava presente, porém era secundária a lesão traumática primária e efeitos de proteases e collagenases.

O flap da terceira pálpebra é questionado por alguns autores, como Maggs (2013), Giuliano (2015) e Stades (2021). Eles afirmaram que o flap não permite um bom acompanhamento clínico-visual da evolução cirúrgica e que há uma dificuldade da chegada direta de terapias tópicas na superfície ocular, visto que a câmara anterior fica parcialmente coberta pelo flap. Uma outra opção cirúrgica, também com o objetivo de proteger o olho e evitar irritação por fricção das pálpebras e posterior deiscência das suturas, seria a tarsorrafia temporária, ou seja, o fechamento temporário das pálpebras.

A ceratectomia gera, cirurgicamente, uma lesão de córnea. Ledbetter (2014) e Amorim et al. (2018), afirmam que o enxerto pedicular com conjuntiva bulbar é uma técnica com altas chances de recuperação da visão, em úlceras profundas. Como a córnea é avascular, ao levar um tecido vascularizado até ela torna-se possível a chegada imediata de fatores de crescimento, replicação ativa de colágeno do estroma por fibroblastos e chegada direta de antibióticos através suprimento sanguíneo. Além disso ao cobrir a lesão, com um outro tecido, ela fica protegida melhorando as chances de recuperação (OFRI, 2008).

Vários outros tecidos foram experimentados no enxerto para o tratamento de úlceras de córnea (HÜNNING et al., 2009; BARBOSA et al., 2013; DULAURENT et al., 2014; BALLAND et al, 2016; ROZIN, 2020), dentre eles o enxerto com membrana amniótica é muito referido. Autores afirmam que o método utilizando membrana amniótica tem vantagens como propriedades anti-fibrótica, anti-proteases e anti-inflamatórias, alta taxa de cicatrização epitelial, em relação a outros enxertos, e uma mínima opacidade corneana obtida sem complicações (LEDBETTER, 2014; PONTES et al., 2011).

O soro autólogo é um derivado sanguíneo comumente utilizado no manejo de doenças da córnea com tendência à melting, como terapia anti-colagenases, pois reduz a progressão das úlceras do estroma, acelera a cura epitelial e minimiza a cicatriz da córnea. O soro é obtido a partir de uma amostra de sangue, coletada do próprio paciente, que fica em repouso por trinta

minutos em tubo de coleta sem anticoagulante e, após centrifugada, o sobrenadante é coletado. Deve ser armazenado de forma asséptica, mantido em geladeira, com validade máxima de 24 horas. Outro inibidor de protease, que pode ser facilmente obtido, é o EDTA (TURNER, 2010; FREIRE, 2014; MARKS, 2017; WHITLEY, 2021, GADALLAH, 2021).

O Conselho Federal de Medicina (CFM) liberou um parecer em 2017, conforme Anexo A, afirmando que “o uso terapêutico do colírio de soro autólogo é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada, sendo mundialmente empregado no tratamento das doenças graves da superfície ocular”. Tendo em vista que as estruturas e funções oculares interespecies são semelhantes, os autores Ortiz (2012) e Gadallah (2021) também constataram, em seus estudos na medicina veterinária, a propriedade de reepitelização corneana conferida pelo uso desta terapia em cães.

#### **4. CONCLUSÃO**

A localização anatômica mais exposta da córnea confere proteção às estruturas mais profundas e, conseqüentemente, a predispõe a muitas afecções comuns na rotina clínica veterinária. O abscesso estromal relatado neste caso é um acometimento corneano incomum em pequenos animais e, portanto, pouco relatado na literatura científica.

O tratamento realizado no caso aqui relatado se mostrou eficaz em solucionar o abscesso estromal e na manutenção da visão do paciente. Apesar da persistência de uma opacidade localizada na córnea (leucoma), esta confere discreto prejuízo à visão, uma vez que sua posição é lateralizada no bulbo, não interferindo na visão central, que é mais importante para animais de espécies predadoras do que a visão periférica.



## REFERÊNCIAS

- AMORIM, T.M. et al. Impacto do grau de uveíte em diferentes tipos de úlceras de córneas em cães submetidos ao enxerto pediculado de conjuntiva bulbar - 34 casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. [online]. 2018, vol.70, n.4, pp.1233-1239. ISSN 1678-4162. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9290..> Acesso em 12 de abril de 2021.
- ANTONIA, Noronha Anjali et al. Occurrence of ophthalmic disorders in dogs **Indian Journal of Veterinary Research**, v. 23, p. 21-24, 2014.
- BALLAND, Olivier et al. Use of a porcine urinary bladder acellular matrix for corneal reconstruction in dogs and cats. **Veterinary ophthalmology**, v. 19, n. 6, p. 454-463, 2016.
- BARBOSA, Andréa et al. Ceratoplastia lamelar em cães usando membrana amniótica equina. Estudo clínico e morfológico. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 50, n. 3, p. 211-219, 2013. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/276432471\\_Ceratoplastia\\_lamelar\\_em\\_caes\\_usando\\_membrana\\_amniotica\\_equina\\_Estudo\\_clinico\\_e\\_morfologico](https://www.researchgate.net/publication/276432471_Ceratoplastia_lamelar_em_caes_usando_membrana_amniotica_equina_Estudo_clinico_e_morfologico). Acesso em: 15 jun 2021.
- BRAGA, Fabrício de Vargas Arigony et al. Ceratoplastia com enxerto autógeno lamelar livre de córnea e pediculado de conjuntiva fixados com adesivo de cianoacrilato em cães. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1119-1126, 2004.
- BROOKS, Dennis E.; MATTHEWS, Andrew; CLODE, Alison B. Diseases of the cornea. **Equine ophthalmology**, v. 3, p. 252-68, 2017.
- COLVILLE, Thomas. **Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária**. 2 ed. Elsevier Health Sciences, 2010. p. 713 –732
- CRISPIN, Sheila. The Cornea. *In*: JONES, Simon Petersen; CRISPIN, Sheila. **BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology**. 2 ed. British Small Animal Veterinary Association, 2002. p. 143-163
- DULAURENT, Thomas et al. Use of bovine pericardium (Tutopatch®) graft for surgical repair of deep melting corneal ulcers in dogs and corneal sequestra in cats. **Veterinary ophthalmology**, v. 17, n. 2, p. 91-99, 2014.
- DYCE, Keith M.; WENSING, Cornelius JG; SACK, Wolfgang O. **Tratado de anatomia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil. 2010. p. 657-685.
- ESSON, Douglas W. **Clinical Atlas of Canine and Feline Ophthalmic Diseases**. Oxford: John Wiley & Sons, 2015. p. 140-141
- FREIRE V. et al. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea: The Journal of Cornea and external Disease*. 2014. v. 33, n. 6, pp. 614-620. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000109
- GADALLAH, Shaaban et al. Compare the Efficacy of Corneal Healing Between AS and E-PRP Treatment in Dogs. **Journal of Current Veterinary Research**, v. 3, n. 1, p. 93-99, 2021.

GILGER, Brian C. Equine Ophthalmology. *In: GELATT, Kirk N. et al. **Essentials of Veterinary Ophthalmology***. 3 ed. John Wiley & Sons, 2014, Cap 28, p. 427-428

GIULIANO, Elizabeth A. The third eyelid: time to get into a flap?. *In: **BSAVA Congress Proceedings** 2015*. BSAVA Library, 2015. p. 47-48

GRAHN, Bruce H.; PEIFFER, Robert L. Veterinary Ophthalmic Pathology . *In: GELATT, Kirk N. et al. (Ed.). **Veterinary ophthalmology***. John Wiley & Sons, 2021. Cap. 9. p. 510.

HÜNNING, Paula Stieven et al. Reparação de perfuração ocular em um cão usando pericárdio homólogo preservado em glicerina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 37, n. 2, p. 195-199, 2009.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia básica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 73-76

KAFARNIK, Christiane; FRITSCHKE, Jens; REESE, Sven. Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. *Veterinary ophthalmology*, v. 11, n. 6, p. 363-367, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-5224.2008.00659.x>. Acesso em: 02 nov 2020

LEDBETTER, Eric C.; GILGER, Brian C. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. *In: GELATT, Kirk N. et al. **Veterinary ophthalmology***. 5 ed. John Wiley & Sons, 2013, Cap. 18, p. 976-1049.

LEDBETTER, Eric C.; GILGER, Brian C. Canine Cornea: Diseases and Surgery. *In: GELATT, Kirk N. et al. **Essentials of Veterinary Ophthalmology***. 3 ed. John Wiley & Sons, 2014, Cap 11, p. 216-248

LUM, Edward.; CORBETT, Melanie C.; MURPHY, Paul J. Corneal sensitivity after eye surgery, *Eye and Contact Lens: Science and Clinical Practice*. v. 45, n. 4, p 226-237, 2018. doi: 10.1097 / ICL.0000000000000543. Disponível em: <https://www.sci-hub.ren/10.1097/ICL.0000000000000543>. Acesso em: 22 set 2020

MAGGS, D. **Slatters fundamentals of veterinary ophthalmology**. 5 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2013. Cap 10, p. 198

MARKS, D.C., VAN DER MEER, P.F. & Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative (2017) Serum eye drops: a survey of international production methods. *Vox Sanguinis*, 112, 310–317

MEEKINS, Jessica M.; RANKIN, Amy J.; SAMUELSON, Don A. **Ophthalmic Anatomy**. *In: GELATT, Kirk N. et al. (Ed.). **Veterinary ophthalmology***. John Wiley & Sons, 2021. Cap. 2. p. 51- 56.

OFRI, Ron. Vitreous. *In: MAGGS, D. **Slatters fundamentals of veterinary ophthalmology***. 4 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2008. p. 277-284.

ORTIZ, José F.; ACEVEDO, Sandra P.; RESTREPO B, Luis F. Comparação de soro autólogo com um produto comercial, como adjuvante no tratamento de úlcera de córnea não complicada em cães. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v. 25, n. 1, p. 90-96, 2012.

PONTES, Kelly Cristine de Sousa *et al.* Processo de reparação de lesões da córnea e a membrana amniótica na oftalmologia. **Cienc. Rural [online]**. 2011, vol.41, n.12, pp.2120-2127. ISSN 0103-8478. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011001200014>. Acesso em 12 de abril de 2021.

ROZIN, Adriano; CARDOSO, Karla Menezes; GUIMARÃES, Tarcísio Guerra. Clinical Aspects of Amniotic Membrane Implants in Corneal Repair in Dogs with Complicated Ulcers. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, 2020.

SAMUELSON, D. A. Ophthalmic anatomy. *In*: GELATT, Kirk N. *et al.* **Veterinary ophthalmology**. 5 ed. John Wiley & Sons. 2013. p. 39-40, 46-76.

SANCHEZ, Rick F. The Cornea. *In*: GOULD, David *et al.* BSAVA manual of canine and feline ophthalmology. **BSAVA manual of canine and feline ophthalmology**., n. Ed. 3, 2014. p. 200-231

STADES, Frans C. *et al.* **Ophthalmology for the veterinary practitioner**. Schlütersche, 2010. p. 129-155

STADES, Frans C., WOERDT, Alexandra van der. Diseases and Surgery of the Canine Eyelid. *In*: GELATT, Kirk N. *et al.* (Ed.). **Veterinary ophthalmology**. John Wiley & Sons, 2021.Cap. 15. p. 1104

TAMILMAHAN, P. *et al.* A retrospective study of ocular occurrences in domestic animals: 799 cases. **Veterinary World**, 6(5), 274. doi:10.5455/vetworld.2013.274-276, 2013

TOWNSEND, Wendy M. Canine and feline uveitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 2, p. 323-346, 2008.

TURNER, S. M. **Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Ophthalmology**. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2010. p. 137

WHITLEY, R. David; HAMOR, Ralph E. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. *In*: GELATT, Kirk N. *et al.* (Ed.). **Veterinary ophthalmology**. John Wiley & Sons, 2021.Cap. 19. p. 1082 – 1172, 1267.

**ANEXO A – Parecer CFM N° 40/2017 referente ao uso terapêutico de soro autólogo.**



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**PROCESSO-CONSULTA CFM nº 70/2016 – PARECER CFM nº 40/2017**

<b>INTERESSADOS:</b>	1) Anvisa 2) Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo
<b>ASSUNTO:</b>	Uso terapêutico do colírio de soro autólogo
<b>RELATOR:</b>	Cons. José Fernando Maia Vinagre

**EMENTA:** O uso terapêutico do colírio de soro autólogo é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada.

**DA CONSULTA**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) encaminha ao Presidente do CFM, assinada pelo Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO, consulta como seguinte teor:

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) recebe com frequência questionamentos da sociedade a respeito de produtos e práticas clínicas disponíveis no mercado nacional e que em muitos casos não são de conhecimento da Agência;

A Anvisa, por meio da Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgão (GSTCO) vem por meio deste Ofício solicitar esclarecimento a este Conselho Federal de Medicina (CFM) a respeito do uso oftalmológico de colírios biológicos produzidos a partir do sangue do próprio paciente (soro autólogo). Esta prática clínica é reconhecida pelo CFM? Quais são as indicações terapêuticas? Quais os pré-requisitos para seleção do doador do sangue autólogo para a produção do colírio?

Até o momento, a Anvisa desconhece qualquer aprovação terapêutica deste colírio biológico produzido a partir de autossoro para fins oftalmológicos, o que equivale dizer que não se pode garantir a comprovação da segurança e eficácia do produto/tratamento com base em evidências científicas robustas.

Outra consulta encaminhada também ao presidente do CFM, pelo Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina, datada de 16 de setembro de 2016, trata do mesmo questionamento e tem o seguinte teor:



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Vimos por meio deste solicitar que seja avaliada, em caráter de urgência, a aprovação do soro autólogo na forma de colírio para o tratamento de doenças graves da superfície ocular, com alto potencial de cegueira, como 1) doença do enxerto vs. hospedeiro (GVHO), 2) penfigoide ocular, 3) síndrome de Stevens-Johnson, 4) ceratopatia neurotrófica, 5) olho seco severo, entre outros. Sem a aprovação do Conselho Federal de Medicina, a Anvisa não permite que esse colírio seja feito e inúmeros pacientes estão impedidos de usar essa importante terapêutica, tendo risco de piora irreversível de suas condições oculares e perda de visão. Essa proibição pela Anvisa aconteceu na semana passada, na cidade de São Paulo, SP.

Para conhecimento de assunto específico da área, informamos que a primeira citação de soro autólogo na literatura internacional é de 1999 (Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S. Br J Ophthalmol. 1999 Apr;83(4):390-5.) e, na literatura nacional, de 2000 (GOMES, José Álvaro Pereira. Atualização no tratamento das ceratoconjuntivites cicatríciais. Arq: Bras. Oftalmol. 2000, vo1.63, n.1, pp.91-96. ISSN 0004-2749). O soro autólogo é rico em fatores de crescimento e cicatríciais e é mundialmente empregado no tratamento das doenças graves da superfície ocular.

Vários estudos seguiram e comprovaram a eficácia desse tratamento destas doenças. Em anexo, lista das publicações mais importantes.

O não acesso a esse tratamento pode gerar inúmeras judicializações, uma vez que a eficácia do soro autólogo em doenças graves da superfície ocular é classicamente comprovada na literatura científica, por estudos bem desenhados clinicamente e consagrados, e estes estudos estão facilmente disponíveis aos pacientes pelos meios digitais.

Sem mais, nos colocamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que o senhor julgue necessário para que essa terapêutica seja aprovada o mais rápido possível por este renomado Conselho.

Agradecemos a atenção no assunto.

#### **DO PARECER**

As propriedades bioquímicas do colírio de soro autólogo são similares às das lágrimas humanas<sup>1,2</sup>. O fator de crescimento epidérmico (EGF), que aumenta a migração e proliferação de células epiteliais corneanas, e o fator de crescimento transformante (TGF-), que diminui a proliferação de células epiteliais, são os mais importantes componentes das lágrimas naturais<sup>3-6</sup>. A fibronectina, a vitamina A e uma variedade de



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

quemocinas, fatores de crescimento e nutrientes contribuem para o filme lacrimal manter a integridade da superfície ocular<sup>3</sup>. A concentração da fibronectina no soro é de 205 ug/mL, e no filme lacrimal é de 21 ng/mL<sup>1</sup>. As concentrações de EGF são similares no soro (0,7-10 ng/mL) e na lágrima (0,5 ng/mL)<sup>7</sup>, enquanto a concentração de vitamina A é muito mais alta no soro (46 mg/mL) do que na lágrima (0,02 mg/mL)<sup>1</sup>. A concentração de TGF- é cinco vezes mais alta no soro do que na lágrima<sup>8</sup>. Por conseguinte, prefere-se usar o colírio de soro autólogo na diluição de 20%, porque tendo aproximadamente a mesma concentração de TGF- da lágrima evitam-se problemas com a proliferação epitelial<sup>2,3,9</sup>.

### **HISTÓRICO**

O epitélio da superfície ocular encontra-se em estado de equilíbrio dinâmico, com células superficiais sendo constantemente liberadas no filme lacrimal e, ao mesmo tempo, sendo renovadas pela proliferação e migração das células remanescentes<sup>10</sup>. A saúde da superfície ocular depende de adequada manutenção do filme lacrimal<sup>10</sup>. As camadas mucosa e lipídica do filme lacrimal conferem proteção mecânica ao epitélio corneano, enquanto uma variedade de fatores de crescimento, vitaminas, eletrólitos e neuropeptídeos suportam a migração e o crescimento das células epiteliais<sup>1,2</sup>.

Anormalidades do filme lacrimal ocorrem em condições atribuídas principalmente à deficiência mucoaquosa (por exemplo, síndrome de Sjögren), à destruição de células caliciformes (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson) ou a problemas dos anexos oculares, incluindo a disfunção de glândulas meibomianas e o lagofalmo<sup>10</sup>. Portanto, nas doenças da superfície ocular, as propriedades mecânicas e epiteliotróficas do filme lacrimal são importantes, tanto para prevenir o comprometimento da integridade epitelial como para promover a cicatrização do defeito epitelial<sup>10</sup>.

O colírio de soro autólogo contém alguns dos mesmos fatores de crescimento, citocinas, vitaminas e nutrientes encontrados nas lágrimas naturais que suportam a homeostasia celular epitelial, crescimento e migração<sup>3</sup>.

O uso oftalmológico do colírio de soro autólogo para tratamento de desordens da superfície ocular foi relatado pela primeira vez em 1975 por Ralph e colaboradores<sup>12</sup>.

Em 1984, Fox e colaboradores<sup>13</sup> demonstraram a eficácia do uso do colírio de soro



autólogo no tratamento de ceratoconjuntivite seca. Essa terapêutica ganhou mais notoriedade a partir de 1999, quando Tsubota e colaboradores publicaram dois estudos confirmando a eficácia do uso do colírio de soro autólogo em olhos secos relacionados à síndrome de Sjögren e a defeitos epiteliais persistentes<sup>7,14</sup>. De fato, esses estudos foram os primeiros a demonstrar eficácia e segurança do uso do colírio de soro autólogo. A partir deles, o número de publicações científicas sobre o tema cresceu vertiginosamente<sup>15-18</sup>.

### ASPECTOS LEGAIS

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<sup>19</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA) o Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) do FDA é o órgão responsável pela regulação do sangue para transfusão, assim como pela destinação de seus componentes e derivados<sup>2</sup>. Na União Europeia (EU), o Conselho do Parlamento Europeu emitiu várias diretrizes sobre o uso do colírio de soro autólogo (1965/65, 1975/139, 1975/318). Contudo, tais diretrizes não foram transformadas em leis nos países-membros da Comunidade Europeia<sup>20</sup>. Na Inglaterra e no País de Gales, o National Blood Service regulamentou o colírio de soro autólogo para uso em Clinical Trials<sup>21</sup>.

Nos EUA, o FDA e a American Association of Blood Banks (AABB) adotaram critérios específicos para doadores de sangue autólogo: o doador deve ter concentração mínima de hemoglobina de 11 g/dL (hematócrito de 33%) e não apresentar condições que representem risco de bacteremia<sup>21,22</sup>. São excluídos, ainda, doadores com angina instável, os que sofreram recentemente infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular e os portadores de doença pulmonar ou cardíaca significantes, com sintomas crônicos não avaliados recentemente pelo médico clínico. Também, os portadores de estenose aórtica não tratada, crianças e mulheres grávidas<sup>22</sup>.

Para prevenir o risco de transmissão viral para outras pessoas recomendou-se que o doador seja testado para doenças transmitidas pelo sangue (vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e sífilis)<sup>1,23</sup>.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

### **PRODUÇÃO DO COLÍRIO**

Não existe colírio de soro autólogo disponível comercialmente. No entanto, existem muitas formas de confeccioná-lo. Normas foram criadas para aperfeiçoar a eficácia terapêutica e segurança do produto<sup>1,19,24,25</sup>. Logo que o sangue é obtido, sem o uso de coagulante, permite-se que ele coagule. Então, o sobrenadante é centrifugado para separar o soro dos componentes sólidos, sem induzir hemólise. Após a centrifugação, o soro é decantado em um recipiente estéril e então pode ser diluído para a concentração desejada<sup>1,26-28</sup>. Há sempre a possibilidade de que o soro contenha componentes que são prejudiciais para a superfície ocular. O TGF-, por exemplo, é conhecido por ter efeitos antiproliferativos, e altas concentrações de TGF- podem suprimir a cicatrização do epitélio da superfície ocular<sup>29</sup>. Essa foi uma das razões para o uso de uma solução diluída de soro a fim de manter os níveis de TGF- comparáveis com os das lágrimas. Conservantes não são geralmente adicionados ao colírio, reduzindo-se assim o risco de toxicidade. O soro autólogo pode ser armazenado por pelo menos um mês a 4°C, e por até três meses a -20°C<sup>14</sup>. É importante que os frascos contendo soro autólogo estejam protegidos da luz para evitar a degradação de vitamina A<sup>14</sup>.

De toda forma, os critérios de produção, armazenamento, transporte e uso do colírio de soro autólogo devem cumprir as determinações da Anvisa e, no que for aplicável, os requisitos de segurança e qualidade das normativas de sangue no Brasil, a saber: RDC Anvisa 34/2014 (Boas Práticas no Ciclo do Sangue), RDC Anvisa 20/2014 (Transporte de Material Biológico), Portaria GM 158/2016 (Procedimentos Hemoterápicos), bem como outras normativas sanitárias relacionadas ao uso de células e produtos celulares para fins terapêuticos.

### **INDICAÇÕES**

Nos últimos anos o uso do colírio de soro autólogo tem alcançado grande aceitação no tratamento de distúrbios da superfície ocular não responsivos aos tratamentos terapêuticos convencionais. Essas condições incluem distúrbios graves da superfície ocular originários da síndrome de Sjögren, da síndrome de disfunção lacrimal associada à doença do enxerto contra o hospedeiro que ocorre nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea heterólogo; da ceratite neurotrófica; de defeitos epiteliais





**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

persistentes; da ceratoconjuntivite do limbo superior e, mesmo, do olho seco induzido pela técnica cirúrgica ocular Lasik<sup>1,2,7,8,10,13-21,24,27-29</sup>.

### **COMPLICAÇÕES**

O colírio de soro autólogo é comumente empregado nas concentrações de 20% a 50%, quatro vezes ao dia. A maioria dos pacientes apresenta melhora subjetiva dos sintomas e diminuição do tingimento da superfície ocular com corantes vitais<sup>1,2,7,14,21,24,27-29</sup>. Alguns pacientes, ocasionalmente, podem experimentar aumento do desconforto, epiteliopatia leve, conjuntivite bacteriana ou eczema palpebral<sup>30-32</sup>.

Fox e colaboradores<sup>13</sup> relataram vasculite escleral e melting em pacientes com artrite reumatoide, embora a indicação do uso de colírio de soro autólogo nesses pacientes fosse desconhecida. McDonnell et al.<sup>33</sup> descreveram em uma pessoa, complicações como o depósito de imunoglobulinas na córnea e presença de infiltrados periféricos durante o uso de colírio de soro autólogo na concentração de 100%.

Alguns componentes do soro autólogo têm efeitos bacteriostáticos, por exemplo, a lisozima, o complemento e a imunoglobulina G (IgG), o que torna desnecessária a adição de outros agentes bacteriostáticos<sup>2</sup>. O colírio de soro autólogo pode ser utilizado com segurança em pacientes ambulatoriais e/ou internados, desde que se cumpra protocolo estrito de preparação e estocagem<sup>1,2,19,34,35</sup>. Contudo, existem riscos de contaminação do colírio de soro autólogo durante o preparo, estocagem e uso, e, conseqüentemente, de infecção ocular<sup>1,36</sup>.

### **CONCLUSÃO**

O uso terapêutico do colírio de soro autólogo no tratamento de desordens 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<sup>1,2,7,8,10,13-21,24,27-29</sup>. 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.

A Portaria Ministerial nº 158, de 4/2/2016, que trata da regulamentação do uso e



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

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. 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<sup>1,19,24,25</sup>.

De todo o exposto, concluímos que o uso terapêutico do colírio de soro autólogo é de eficácia comprovada e reconhecido cientificamente, observados os riscos de contaminação durante o preparo, estocagem, uso e infecção ocular.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 27 de outubro de 2017

**JOSÉ FERNANDO MAIA VINAGRE**

Conselheiro Relator



### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Publicações nacionais e internacionais mais importantes que confirmam a eficácia e necessidade do uso de colírio de soro autólogo em doenças severas da superfície ocular:

1. Rocha EM, Pelegriño FS, De Paiva CS, Vigorito AC, De Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Maio;25(10):1101-3. doi: 10.1038/sj.bmt.1702334.
2. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001 Out;85(10):1188-97. doi: 10.1136/bjo.85.10.1188.
3. Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea.* 2001 Nov;20(8):807-10. doi: 10.1097/00003226-200111000-00006.
4. Mukerji N, Sinha R, Vajpayee RB. Role of autologous serum in persistent epithelial defects. *Br J Ophthalmol.* 2002 Jul;86(7):832. doi: 10.1136/bjo.86.7.832.
5. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders: a literature review and recommendations for their application. *Ophthalmologe.* 2002 Dez;99(12):949-59. doi: 10.1007/s00347-002-0661-6.
6. García Jiménez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemín Viñuela ML, Simó Martínez RM. The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. *Farm Hosp.* 2003 Jan;27(1):21-5.
7. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Abr;31(7):579-83. doi: 10.1038/sj.bmt.1703862.
8. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol.* 2004 Maio;88(5):647-52. doi: 10.1136/bjo.2003.026211.
9. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology.* 2004 Jun;111(6):1115-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.10.019.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

10. Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye (Lond)*. 2004 Jun;18(6):609-14. doi: 10.1038/sj.eye.6700721.
11. Fernando AI, Burton BJ, Smith GT, Corbett MC. Autologous serum drop-dependent re-epithelialisation following penetrating keratoplasty in chronic graft vs host disease. *Eye (Lond)*. 2005 Jul;19(7):823-5. doi: 10.1038/sj.eye.6701661.
12. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004 Nov;88(11):1467-74. doi: 10.1136/bjo.2004.044347.
13. Alvarado Valero MC, Martínez Toldos JJ, Borrás Blasco J, Almiñana Almiñana A, Pérez Ramos JM. Treatment of persistent epithelial defects using autologous serum application. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004 Nov;79(11):537-42.
14. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Feb;139(2):242-6. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.040.
15. Schulze S, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum versus hyaluronic acid eye drops for the treatment of corneal erosions after vitrectomy in diabetic patients: a prospective randomized study. *Ophthalmologe*. 2005 Set;102(9):863-8. doi: 10.1007/s00347-005-1201-y.
16. Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, Kruse FE. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Ago;31(8):1603-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.01.014.
17. Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects post-lamellar surgery. *Cornea*. 2005 Nov;24(8):992-7.
18. Brown SM, Bradley JC. The effect of autologous serum eye drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Set;140(3):565. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.067.
19. Nistor M, Nistor E. Autologous serum utilization in patients with lacrimal hyposecretion and persistent epithelial defects of cornea: clinical study. *Oftalmologia*. 2005;49(3):30-3.
20. Schrader S, Wedel T, Moll R, Geerling G. Combination of serum eye drops with hydrogel bandage contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Out;244(10):1345-9. doi: 10.1007/s00417-006-0257-y.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

21. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg.* 2006 Jan-Fev;22(1):61-6. doi: 10.3928/1081-597x-20060101-13.
22. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2006 Ago;142(2):207-11. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.017.
23. Leite SC, De Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, Da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Ago;38(3):223-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705426.
24. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Use of autologous serum in ophthalmic practice. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007 Jan;82(1):9-20.
25. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea.* 2006 Dez;25(10):1178-81. doi: 10.1097/01.icc.0000208817.40237.8c.
26. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jul;144(1):86-92. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.016.
27. Mavrankanas NA, Kiel R, Dosso M. Autologous serum application in the treatment of Mooren's ulcer. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007 Abr;224(4):300-2. doi: 10.1055/s-2007-962935.
28. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I, Murube J. Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy. *Ophthalmology.* 2008 Feb;115(2):262-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.087.
29. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea.* 2007 Ago;26(7):861-3. doi: 10.1097/ico.0b013e3180645cd7.
30. Weisbach V, Dietrich T, Kruse FE, Eckstein R, Cursiefen C. HIV and hepatitis B/C infections in patients donating blood for use as autologous serum eye drops. *Br J Ophthalmol.* 2007 Dez;91(12):1724-5. doi: 10.1136/bjo.2007.117572.



31. Yamada C, King KE, Ness PM. Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion*. 2008 Jun;48(6):1245-55. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01665.x.
32. Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Mar;36(2):119-22. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01680.x.
33. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Müller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 Mar;225(3):200-6. doi: 10.1055/s-2008-1027199.
34. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea*. 2009 Feb;28(2):200-5. doi: 10.1097/ico.ob013e318186321e.
35. Bradley JC, Bradley RH, McCartney DL, Mannis MJ. Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Nov;36(8):717-20. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01895.x.
36. Shahriari HA, Tokhmehchi F, Reza M, Hashemi NF. Comparison of the effect of amniotic membrane suspension and autologous serum on alkaline corneal epithelial wound healing in the rabbit model. *Cornea*. 2008 Dez;27(10):1148-50. doi: 10.1097/ico.ob013e318173138a.
37. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea*. 2008 Set;27(Suppl 1):S25-30. doi: 10.1097/ico.ob013e31817f3a0e.
38. Huang WC, Chiang CC, Tsai YY. Autologous serum eye drops for treating persistent corneal epithelial defect after vitreoretinal surgery. *Cornea*. 2008 Out;27(9):1097; author reply 1097-8. doi: 10.1097/ico.ob013e3181786a68.
39. Romera MA, Torres JJ, Fernández E, Alonso T, Martínez G. Autologous serum eye drops used to treat an ulcerated dermis-fat graft. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008 Set-Out;24(5):406-8. doi: 10.1097/iop.ob013e318185306a.
40. Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res*. 2008 Ago;33(8):641-52. doi: 10.1080/02713680802254790.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

41. Kasper K, Godenschweger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. On the use of autologous serum eyedrops in Germany: results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG). *Ophthalmologe*. 2008 Jul;105(7):644-9. doi: 10.1007/s00347-008-1776-1.
42. Geerling G, Unterlauff JD, Kasper K, Schrader S, Opitz A, Hartwig D. Autologous serum and alternative blood products for the treatment of ocular surface disorders. *Ophthalmologe*. 2008 Jul;105(7):623-31. doi: 10.1007/s00347-008-1750-y.
43. MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. *Ophthalmologe*. 2008 Jul;105(7):639-43. doi: 10.1007/s00347-008-1753-8.
44. Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. Legal regulations to produce serum eye drops: when is it necessary, and how can it be obtained? *Ophthalmologe*. 2008 Jul;105(7):632-8. doi: 10.1007/s00347-008-1751-x.
45. Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, Jacobi C, Kruse FE, Eckstein R, et al. Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy: cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Ophthalmologe*. 2008 Nov;105(11):1036-8, 1040-2. doi: 10.1007/s00347-008-1692-4.
46. Jirsová K, Hrdlicková E, Alfakih A, Juklová K, Filipec M, Faltus V, et al. The application of the autologous serum eye drops results in significant improvement of the conjunctival status in patients with the dry eye syndrome. *Cesk Slov Oftalmol*. 2008 Mar;64(2):52-6.
47. Reed-Kane D, Carlson RA, Kupiec TC, Vu N. Applications and sterility of autologous serum eye drops. *Int J Pharm Compd*. 2009 Nov-Dez;13(6):540-3.
48. Mixon W, Angelle PP, Chang RI. Autologous eye drops for the treatment of dry eye and neurotrophic keratitis. *Int J Pharm Compd*. 2009 Nov-Dez;11(6):506-15.
49. Unterlauff JD, Kohlhaas M, Hofbauer I, Kasper K, Geerling G. Albumin eye drops for treatment of ocular surface diseases. *Ophthalmologe*. 2009 Out;106(10):932-7. doi: 10.1007/s00347-009-2057-3.
50. Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2009 Dez;28(10):1104-8. doi: 10.1097/ico.ob013e3181a2a7f6.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

51. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol.* 2008 Nov-Dez;71(6 Suppl):47-54. doi: 10.1590/s0004-27492008000700010.
52. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Feb;12(3):325-34. doi: 10.1517/14656566.2010.518612.
53. Welder JD, Bakhtiari P, Djalilian AR. Limbitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic keratoconjunctivitis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2011;2011:576521. doi: 10.1155/2011/576521.
54. Watson SL, Daniels JT, Geerling G, Dart JK. Clinical trials of therapeutic ocular surface medium for moderate to severe dry eye. *Cornea.* 2010 Nov;29(11):1241-6. doi: 10.1097/ico.ob013e3181d82f5e.
55. Jover Botella A, Márquez Peiró JF, Márques K, Monts Cambero N, Selva Otaolauruchi J. Effectiveness of 100% autologous serum drops in ocular surface disorders. *Farm Hosp.* 2011 Jan-Fev;35(1):8-13. doi: 10.1016/j.farma.2010.02.004.
56. Sharma N, Goel M, Velpandian T, Titiyal JS, Tandon R, Vajpayee RB. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 25;52(2):1087-92. doi: 10.1167/iov.09-4170.
57. Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Naoumidi TL, Mikropoulos D, Georgiadou EN, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Oct;38(7):683-7. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x.
58. Salman IA, Gündoğdu C. Epithelial healing in experimental corneal alkali wounds with nondiluted autologous serum eye drops. *Cutan Ocul Toxicol.* 2010 Jun;29(2):116-21. doi: 10.3109/15569521003709558.
59. Wilczyński M. The use of autologous serum in the treatment of the ocular surface diseases. *Klin Oczna.* 2009;111(10-12):363-8.
60. Kim JH, Chung HK, Kim NJ, Lee MJ, Khwarg SI. The effect of autologous serum eye drops on the conjunctivalization overexposed porous polyethylene orbital implant (Medpor®) in the rabbit model. *Orbit.* 2011 Mar;30(2):83-7. doi: 10.3109/01676830.2011.554614.
61. Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med.* 2011 Ago;21(4):271-7. doi: 10.1111/j.1365-3148.2011.01072.x.





62. Phasukkijwatana N, Lertrit P, Liammongkolkul 5, Prabhasawat P. Stability of epitheliotropic factors in autologous serum eye drops from chronic Stevens-Johnson syndrome dry eye compared to non-autoimmune dry eye. *Curr Eye Res.* 2011 Set;36(9):775-81. doi: 10.3109/02713683.2011.587935.
63. Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodriguez AE. The role of "Eye Platelet Rich Plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1257-65. doi: 10.2174/138920112800624355.
64. Choi JA, Chung SH. Combined application of autologous serum eye drops and silicone hydrogel lenses for the treatment of persistent epithelial defects. *Eye Contact Lens.* 2011 Nov;37(6):370-3. doi: 10.1097/icl.ob013e318233c9bb.
65. Jeng BH. Use of autologous serum in the treatment of ocular surface disorders. *Arch Ophthalmol.* 2011 Dez;129(12):1610-2. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.336.
66. Morita Y, Chikama T, Yamada N, Morishige N, Sonoda KH, Nishida T. New mode of treatment for lattice corneal dystrophy type I: corneal epithelial debridement and fibronectin eye drops. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Jan;56(1):26-30. doi: 10.1007/s10384-011-0104-5.
67. López-García JS, García-Lozano I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11):2225-30. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.028.
68. Mataftsi A, Bourtoulamaïou A, Anastasilakis K, Ziakas NG, Dimitrakos SA. Management of bullous keratopathy-related ulcer with autologous serum. *Eye Contact Lens.* 2013 Jul;39(4):e19-20. doi: 10.1097/icl.ob013e31825f6386.
69. Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Out;28(5):479-83. doi: 10.1089/jop.2012.0002.
70. 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 Ago;37(8):684-8. doi: 10.3109/02713683.2012.674609.
71. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Nov;56(6):544-50. doi: 10.1007/s10384-012-0175-y.



72. Fischer KR, Opitz A, Böeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea*. 2012 Nov;31(11):1313-8. doi: 10.1097/ico.ob013e3182542085.
73. Cho YK, Huang W, Kim GY, Lim BS. Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Curr Eye Res*. 2013 Jan;38(1):9-17. doi: 10.3109/02713683.2012.720340. Ago
74. Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: first US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol*. 2012 Dez;130(12):1612-3. doi: 10.1001/archophth.2012.1652.
75. Thanathanee O, Phanphruk W, Anutarapongpan O, Romphruk A, Suwan-Apichon O. Contamination risk of 100% autologous serum eye drops in management of ocular surface diseases. *Cornea*. 2013 Ago;32(8):1116-9. doi: 10.1097/ico.ob013e3182910036.
76. Gadaria-Rathod N, Lee KI, Asbell PA. Emerging drugs for the treatment of dry eye disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013 Jun;18(2):121-36. doi: 10.1517/14728214.2013.791676.
77. Lavaju P, Sharma M, Sharma A, Chettri S. Use of amniotic membrane and autologous serum eye drops in Mooren's ulcer. *Nepal J Ophthalmol*. 2013 Jan-Jun;5(1):120-3. doi: 10.3126/nepjoph.v5i1.7839.
78. Babić GS, Cekić S. Autologous serum in treatment of dry eye. *Med Pregl*. 2012 Nov-Dez;65(11-12):511-5.
79. 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 Fev;92(1):e22-9. doi: 10.1111/aos.12167.
80. Turkoglu E, Celik E, Alagoz G. A comparison of the efficacy of autologous serum eye drops with amniotic membrane transplantation in neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol*. 2014 Maio;29(3):119-26. doi: 10.3109/08820538.2013.768678.
81. Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. *Cornea*. 2014 Dez;33(12):1245-51. doi: 10.1097/ico.0000000000000271.
82. 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 Jan;99(1):108-12. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304801.



83. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int.* 2014;2014:826970. doi: 10.1155/2014/826970.
84. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea.* 2014 Jul;33(7):663-7. doi: 10.1097/ico.000000000000147.
85. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernáez-Moya R, Durán JA, Morales ME. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea.* 2014 Jun;33(6):614-20. doi: 10.1097/ico.000000000000109.
86. Harritshøj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol.* 2014 Dez;92(8):783-6. doi: 10.1111/aos.12386.
87. Lee HR, Hong YJ, Chung S, Hwang SM, Kim TS, Song EY, et al. Proposal of standardized guidelines for the production and quality control of autologous serum eye drops in Korea: based on a nationwide survey. *Transfusion.* 2014 Jul;54(7):1864-70. doi: 10.1111/trf.12558.
88. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Abr;252(4):619-26. doi: 10.1007/s00417-014-2599-1.
89. Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res.* 2014 Jun;39(6):571-9. doi: 10.3109/02713683.2013.855237.
90. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Merayo-Llodes J, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res.* 2014 Feb;119:27-34. doi: 10.1016/j.exer.2013.12.005.
91. Watson SL, Geerling G, Dart JK. Clinical study of therapeutic ocular surface medium for persistent epithelial defect. *Ophthalmic Res.* 2014 Jan;51(2):82-7. doi: 10.1159/000355065.
92. Arain MA, Dar AJ, Adeeb L. Autologous serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defects. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Oct;23(10):737-9. doi: 10.2013/jcpsp.737739.



93. Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Dez;22(12):1581-601. doi: 10.1517/13543784.2013.838557.
94. 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 Jan;39(1):21-30. doi: 10.3109/02713683.2013.824987.
95. Lekhanont K, Jongkhajompong P, Choubtum L, Chuckpaiwong V. Topical 100% serum eye drops for treating corneal epithelial defect after ocular surgery. *Biomed Res Int*. 2013;2013:521315. doi: 10.1155/2013/521315. Errata em: *Biomed Res Int*. 2014;2014:595973. doi: 10.1155/2014/595973.
96. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Ago 27;8:CD009327. doi: 10.1002/14651858.cd009327.pub2.
97. Hos D, Koch KR, Bucher F, Bock F, Cursiefen C, Heindl LM. Serum eyedrops antagonize the anti(lymph)angiogenic effects of bevacizumab in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Set 11;54(9):6133-42. doi: 10.1167/iops.13-12460.
98. Li J, Zhang X, Zheng Q, Zhu Y, Wang H, Ma H, et al. Comparative evaluation of silicone hydrogel contact lenses and autologous serum for management of Sjögren syndrome-associated dry eye. *Cornea*. 2015 Set;34(9):1072-8. doi: 10.1097/ico.0000000000000515.
99. Van der Meer PF, Seghatchian J, De Korte D. Autologous and allogeneic serum eye drops: the Dutch perspective. *Transfus Apher Sci*. 2015 Ago;53(1):99-100. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.017.
100. Marks DC, Fisher J, Mondy P, Segatchian J, Dennington PM. Serum eye drop preparation in Australia: current manufacturing practice. *Transfus Apher Sci*. 2015 Ago;53(1):92-4. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.015.
101. Wirostko B, Rafii M, Sullivan DA, Morelli J, Ding J. Novel therapy to treat corneal epithelial defects: a hypothesis with growth hormone. *Ocul Surf*. 2015 Jul;13(3):204-212.e1. doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.005.
102. Espinosa A, Hjorth-Hansen H, Aasly K, Teigum I, Sivertsen G, Seghatchian J. Implementation of a standardised method for the production of allogeneic serum eye drops



from regular blood donors in a Norwegian University Hospital: some methodological aspects and clinical considerations. *Transfus Apher Sci.* 2015 Ago;53(1):88-91. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.014.

103. Kang NH, Lee S, Jun RM. Comparison of epitheliotropic factors in autologous serum eyedrops from sera of chronic renal failure patients vs. normal controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Out;253(10):1705-12. doi: 10.1007/s00417-015-3056-5.
104. 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 Dez;93(8):e605-14. doi: 10.1111/aos.12710.
105. Anitua E, De la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015 Jun;135:118-26. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.016.
106. Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res.* 2016;41(1):15-9. doi: 10.3109/02713683.2014.1002051.
107. Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens.* 2015 Maio;41(3):133-40. doi: 10.1097/icl.000000000000104.
108. Blasetti F, Usai D, Sotgia S, Carru C, Zanetti S, Pinna A. A protocol for microbiologically safe preparation, storage, and use of autologous serum eye-drops in low-income countries. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jan 15;9(1):55-9. doi: 10.3855/jidc.4733.
109. Mixon B, Mixon J, Isbey EK 3rd, Sprinkle S. Autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome in a patient with chronic graft-versus-host disease: a case report. *Int J Pharm Compd.* 2014 Set-Out;18(5):370-7.
110. Mahelková G, Veselá V, Seidler Štangová P, Židlická A, Dotfelová D, Fales I, et al. Tear osmolarity in patients with severe dry eye syndrome before and after autologous serum treatment: a comparison with tear osmolarity in healthy volunteers. *Cesk Slov Oftalmol.* 2015 Ago;71(4):184-8.
111. Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res.* 2016 Jun;41(6):873. doi: 10.3109/02713683.2015.1057854.



112. Ilhan A. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res.* 2016 Jun;41(6):872. doi: 10.3109/02713683.2015.1056377.
113. Liu Y, Hirayama M, Cui X, Connell S, Kawakita T, Tsubota K. Effectiveness of autologous serum eye drops combined with punctal plugs for the treatment of Sjögren syndrome-related dry eye. *Cornea.* 2015 Oct;34(10):1214-20. doi: 10.1097/ico.0000000000000542.
114. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan;100(1):22-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306842.
115. Stenwall PA, Bergström M, Seiron P, Sellberg F, Olsson T, Knutson F, et al. Improving the anti-inflammatory effect of serum eye drops using allogeneic serum permissive for regulatory T cell induction. *Acta Ophthalmol.* 2015 Nov;93(7):654-7. doi: 10.1111/aos.12801.
116. Azari AA, Karadag R, Kanavi MR, Nehls S, Barney N, Kim K, et al. Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Jul;36(2):152-6. doi: 10.1080/15569527.2016.1209770.
117. Lee YK, Lin YC, Tsai SH, Chen WL, Chen YM. Therapeutic outcomes of combined topical autologous serum eye drops with silicone-hydrogel soft contact lenses in the treatment of corneal persistent epithelial defects: a preliminary study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016 Dec;39(6):425-30. doi: 10.1016/j.clae.2016.06.003.
118. Al-Saedi Z, Zimmerman A, Bachu RD, Dey S, Shah Z, Baugh R, et al. Dry eye disease: present challenges in the management and future trends. *Curr Pharm Des.* 2016;22(28):4470-90. doi: 10.2174/1381612822666160614012634.
119. Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, Holtick U, Engel L, Radojska S, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2017 Mar;101(3):322-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307666.
120. Tseng CL, Chen ZY, Renn TV, Hsiao SH, Burnouf T. Solvent/detergent virally inactivated serum eye drops restore healthy ocular epithelium in a rabbit model of dry-eye syndrome. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0153573. doi: 10.1371/journal.pone.0153573.
121. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous platelet-rich plasma eye drops in the treatment of recurrent corneal erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016 Apr;30(2):101-7. doi: 10.3341/kjo.2016.30.2.101.



122. Von Hofsten J, Egardt M, Zetterberg M. The use of autologous serum for the treatment of ocular surface disease at a Swedish tertiary referral center. *Int Med Case Rep J*. 2016 Mar 2;9:47-54. doi: 10.2147/imcrj.597297.
123. Wang WY, Lee YK, Tsai SH, Lin YC, Chen YM. Autologous serum eye drops combined with silicone hydrogen lenses for the treatment of postinfectious corneal persistent epithelial defects. *Eye Contact Lens*. 2017 Jul;43(4):225-9. doi: 10.1097/icl.0000000000000261.
124. Goyal S, Hamrah P. Understanding neuropathic corneal pain: gaps and current therapeutic approaches. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):59-70. doi: 10.3109/08820538.2015.1114853.
125. Rybickova I, Vesela V, Fales I, Skalicka P, Jirsova K. Apoptosis of conjunctival epithelial cells before and after the application of autologous serum eye drops in severe dry eye disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun;160(2):271-5. doi: 10.5507/bp.2016.001.
126. Van der Meer PF, Seghatchian J, Marks DC. Quality standards, safety and efficacy of blood-derived serum eye drops: a review. *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):164-7. doi: 10.1016/j.transci.2016.01.022.
127. Marshall LL, Roach JM. Treatment of dry eye disease. *Consult Pharm*. 2016 Feb;31(2):96-106. doi: 10.4140/tcp.n.2016.96.
128. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Giménez C, Acera A, Suárez-Cortés T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MUC5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):336-41. doi: 10.1097/ico.0000000000000726.
129. Katsakoulas I, Lougovi C, Paraskevopoulou P, Vougioukas N. Protocol of blood serum eye drops. *Int J Pharm Compd*. 2015 Maio-Jun;19(3):252-60.
130. Seghatchian J, Marks DC. A patient focused application of a non-conventional blood components- autologous serum eye drops: and current opinions on substances used for clinical management of acute haemorrhage for shock/trauma. *Transfus Apher Sci*. 2015 Dez;53(3):403. doi: 10.1016/j.transci.2015.11.010.
131. Mondy P, Brama T, Fisher J, Gemelli CN, Chee K, Keegan A, et al. Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptoms and vision-related quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects. *Transfus Apher Sci*. 2015 Dez;53(3):404-11. doi: 10.1016/j.transci.2015.11.011.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

132. Merayo-Llodes J, Sanchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Autologous plasma rich in growth factors eyedrops in refractory cases of ocular surface disorders. *Ophthalmic Res.* 2015 Jan;55(2):53-61. doi: 10.1159/000439280.
133. Sy A, O'Brien KS, Liu MP, Cuddapah PA, Acharya NR, Lietman TM, et al. Expert opinion in the management of aqueous Deficient Dry Eye Disease (DED). *BMC Ophthalmol.* 2015 Oct 13;15:133. doi: 10.1186/s12886-015-0122-z.
134. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res.* 2016 Oct;151:115-121.