

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição VII

Capítulo 10

SÍNDROME DO OLHO SECO: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS RECENTES E AVANÇOS EM NOVOS TRATAMENTOS TÓPICOS

JOÃO VITOR BITTENCOURT VENERA¹
PEDRO CARRIÓN CARVALHO¹

1. Discente - Centro Universitário de Brusque, Faculdade de Medicina, Brusque, SC, Brasil.

Palavras-chave: Síndrome do Olho Seco; Oftalmopatias; Disfunção da Glândula Tarsal.

INTRODUÇÃO

A síndrome do olho seco (*dry eye disease*, DED) é uma doença multifatorial da superfície ocular, descrita como um distúrbio caracterizado pela perda da homeostase do filme lacrimal e associado a sintomas oculares, instabilidade lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação e alterações neurossensoriais. O TFOS DEWS II, publicado em 2017 e atualizado em 2023, consolida essa definição e a reconhece como uma das condições de maior prevalência na prática oftalmológica moderna. Estima-se que a DED acometa até 30% dos adultos em determinadas populações, representando importante impacto funcional, ocupacional e psicossocial (CRAIG *et al.*, 2017; WOLFFSOHN *et al.*, 2023).

A fisiopatologia da DED envolve um ciclo de inflamação autoalimentado, no qual a hiperosmolaridade lacrimal induz estresse oxidativo, dano epitelial e ativação de vias inflamatórias dependentes de mediadores como IL-1, IL-6, TNF- α e NF- κ B (CRAIG *et al.*, 2017; WOLFFSOHN *et al.*, 2023; SHAO *et al.*, 2025). A disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) é responsável pela maioria dos casos, resultando em evaporação aumentada do filme lacrimal, instabilidade da camada lipídica e sintomas crônicos de ardência, oscilação visual, fotofobia e fadiga ocular (WOLFFSOHN *et al.*, 2023). Os tratamentos tradicionais, lágrimas artificiais, inibidores de calcineurina e anti-inflamatórios, muitas vezes apresentam eficácia limitada em quadros moderados a graves, sobretudo em pacientes com inflamação persistente ou DGM avançada (PEREZ *et al.*, 2016).

Nas últimas décadas, avanços farmacotecnológicos têm impulsionado o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada, nanocarregadores antioxidantes, agentes hormonais e moduladores inflamatórios de nova geração (SHAO *et al.*, 2025; PEREZ *et al.*, 2016;

SUPALASET *et al.*, 2019; AKPEK *et al.*, 2023; JONES *et al.*, 2017). Essas terapias, que incluem compostos nanotecnológicos, antagonistas de moléculas de adesão e hormônios tópicos, buscam atuar em alvos fisiopatológicos antes inacessíveis aos tratamentos convencionais. Assim, compreender as inovações terapêuticas é fundamental para aprimorar o manejo da DED.

O objetivo deste estudo foi analisar as principais terapias tópicas recentes para a síndrome do olho seco, integrando evidências recentes sobre mecanismos de ação, eficácia clínica e segurança, bem como avaliar o impacto dessas terapias emergentes nos parâmetros clínicos fundamentais da DED, como TBUT, osmolaridade lacrimal, coloração corneana, OSDI e função das glândulas de Meibômio, a fim de identificar seu potencial na melhoria do manejo de pacientes com quadros moderados a graves ou refratários ao tratamento convencional.

MÉTODO

Este capítulo consiste em uma revisão narrativa, desenvolvida conforme parâmetros de revisões clínicas da literatura, com foco na síntese crítica de evidências e análises de impacto terapêutico. A busca foi realizada nas bases PubMed e Scopus, incluindo estudos publicados entre 2019 e 2025. Foram utilizados descritores relacionados a *dry eye disease*, *oxidative stress*, *nanotechnology drug delivery*, *lifitegrast*, *topical androgen therapy* e *cyclosporine water-free formulation*.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e estudos experimentais translacionais que abordassem terapias tópicas inovadoras para DED. Os principais desfechos analisados foram:

- Tempo de ruptura do filme lacrimal (TBUT);

- Osmolaridade lacrimal;
- Coloração corneana (fluoresceína, verde lisamina);
- Escore sintomático OSDI;
- Densidade das glândulas de Meibomius;
- Eventos adversos e perfil de segurança.

A seleção priorizou estudos com maior relevância clínica, metodologia robusta e potencial de aplicação prática. Os dados foram analisados de forma qualitativa, integrando fisiopatologia, mecanismos de ação e impacto clínico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapias antioxidantes nanotecnológicas

A formulação CS-Cys/CAT representa uma das linhas mais promissoras no campo dos antioxidantes tópicos. Trata-se de uma catalase nanoencapsulada em quitosana modificada por cisteína, permitindo adesão à mucina ocular e liberação sustentada do fármaco. Em estudos experimentais, essa formulação reduziu espécies reativas de oxigênio, recuperou a integridade epitelial e modulou vias inflamatórias dependentes de NF- κ B, um dos principais mediadores do ciclo inflamatório da DED (SHAO *et al.*, 2025).

A nanotecnologia possibilitou melhor penetração e maior retenção dos fármacos na superfície ocular, superando limitações dos colírios convencionais, que permanecem menos de cinco minutos na superfície (SHAO *et al.*, 2025; JONES *et al.*, 2017).

Lifitegrast e o bloqueio de LFA-1

O lifitegrast é um antagonista da molécula de adesão LFA-1 e age bloqueando sua interação com ICAM-1, reduzindo a migração e ativação de linfócitos T. Metanálises confirmam redução significativa do OSDI, melhora da hiperemia e redução da inflamação conjuntival,

com início de ação observado ainda nas primeiras duas semanas. Os principais efeitos adversos foram disgeusia e irritação leve, sem consequências clínicas relevantes (PEREZ *et al.*, 2016).

Terapia hormonal tópica: gel de andrógeno

A aplicação palpebral de gel androgênico representa terapia baseada na fisiologia das glândulas de Meibomius. A deficiência androgênica local é reconhecida como causa importante de DGM e, consequentemente, de DED evaporativa. Ensaio clínico demonstraram melhora do TBUT, aumento da secreção meibomiana e redução de sintomas subjetivos, com excelente perfil de segurança e mínima absorção sistêmica (SUPALASET *et al.*, 2019).

Ciclosporina 0,1% *water-free*

A formulação *water-free* de ciclosporina 0,1% foi desenvolvida para promover biodisponibilidade superior às emulsões convencionais. Estudos de fase III mostraram melhora sintomática relevante e perfil de segurança semelhante ao placebo, porém a resposta em parâmetros objetivos (TBUT, osmolaridade) demonstrou heterogeneidade entre estudos (AKPEK *et al.*, 2023).

Comparação das terapias

De forma comparativa:

- Antioxidantes nanotecnológicos apresentaram benefícios estruturais amplos e sustentados (SHAO *et al.*, 2025);
- Terapias hormonais tiveram impacto mais direto sobre a fisiopatologia da DGM (SUPALASET *et al.*, 2019);
- Imunomoduladores mostraram boa resposta sintomática, mas variabilidade interindividual maior (PEREZ *et al.*, 2016; SUPALASET *et al.*, 2019; AKPEK *et al.*, 2023).

Tais achados sugerem que, para pacientes refratários, a combinação terapêutica pode ser mais eficaz que abordagens isoladas.

Os avanços tecnológicos recentes ampliam a capacidade de atuação sobre mecanismos fisiopatológicos antes inacessíveis. A inflamação crônica da DED é alimentada por um ciclo de retroalimentação de dano epitelial e evaporação lacrimal. A introdução de antioxidantes nanotecnológicos representa avanço significativo ao intervir diretamente na cascata de estresse oxidativo (SHAO *et al.*, 2025).

O uso de hormônios tópicos redefine o entendimento da DGM como doença estrutural e funcional, não apenas inflamatória (SUPALASET *et al.*, 2019). A ação direta dos andrógenos na produção lipídica das glândulas reforça a importância de terapias personalizadas, especialmente em pacientes com disfunção meibomiana confirmada.

Imunomoduladores permanecem como base terapêutica, mas seu tempo de início de ação, variabilidade de resposta e potencial irritativo justificam a pesquisa de alternativas mais eficientes (PEREZ *et al.*, 2016; AKPEK *et al.*, 2023).

A convergência de terapias bioativas, nanotecnológicas e hormonais abre caminho para um novo paradigma: tratamentos direcionados ao mecanismo predominante de cada paciente, inflamação, DGM, hiperosmolaridade ou dano oxidativo.

CONCLUSÃO

A síndrome do olho seco é uma condição complexa, multifatorial e de elevada prevalência, exigindo abordagens terapêuticas cada vez mais refinadas. As terapias tópicas emergentes, antioxidantes nanotecnológicos, hormônios tópicos e imunomoduladores de nova geração, representam avanço significativo na prática clínica, especialmente em quadros refratários.

As evidências disponíveis sugerem que o futuro do tratamento da DED será caracterizado por formulações bioativas, nanotecnológicas e veículos de alta retenção ocular. Essas estratégias prometem combinar eficácia sintomática, melhora de parâmetros objetivos e excelente tolerabilidade. Ensaios multicêntricos, padronização de desfechos e estudos de longo prazo permanecem essenciais para consolidação definitiva dessas terapias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKPEK, E.K. *et al.* Efficacy and safety of a water-free topical cyclosporine, 0.1%, solution for the treatment of moderate to severe dry eye disease: the ESSENCE-2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, v. 141, p. 459, 2023. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.0760.
- CRAIG, J.P. *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *The Ocular Surface*, v. 15, p. 276, 2017. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- JONES, L. *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*, v. 15, p. 575, 2017. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- PEREZ, V.L. *et al.* Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *The Ocular Surface*, v. 14, p. 207, 2016. doi: 10.1016/j.jtos.2016.01.001.
- SHAO, M. *et al.* Eye-drop nano-formulation of catalase self-assembled with cysteine-modified chitosan for effective treatment of dry eye disease. *Advanced Materials*, v. 37, e2415353, 2025. doi: 10.1002/adma.202415353.
- SUPALASET, S. *et al.* A randomized controlled double-masked study of transdermal androgen in dry eye patients associated with androgen deficiency. *American Journal of Ophthalmology*, v. 197, p. 136, 2019. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.027.
- WOLFFSOHN, J.S. *et al.* TFOS lifestyle: impact of the digital environment on the ocular surface. *The Ocular Surface*, v. 28, p. 213, 2023. doi: 10.1016/j.jtos.2023.04.004.