

Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos

The long-term effects of platelet –rich plasma in diabetic dry eye: a series of cases

Marina Moura Rezende Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7626-2806>

Fabiano Timbó¹ <https://orcid.org/0000-0001-6630-0629>

Eurica Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7983-7521>

Luiz Eduardo Ribeiro² <https://orcid.org/0000-0002-6639-5928>

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia a longo prazo após 6 meses de uso do colírio de concentrado de plaquetas (CCP) autólogo no olho seco sintomático de pacientes diabéticos. **Métodos:** Um estudo de intervenção com único grupo prospectivo tipo série de casos; dez pacientes diabéticos com doença do olho seco refratário que usaram o CCP e foram reavaliados 6 meses após suspensão do tratamento. Na etapa inicial 221 pacientes diabéticos foram avaliados quanto a olho seco, destes 12 foram submetidos ao CCP, e avaliados para sintomas, escore de OSDI (Ocular Surface Disease Index), TFBUT (Tear Film Break Up Time) e Teste de Schirmer. Nesta etapa do estudo os pacientes foram reconvocados após 6 meses de suspensão do CCP, e o escore de OSDI, TFBUT e teste de Schirmer foram revistos. **Resultados:** Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de OSDI e TFBUT entre o basal (antes do tratamento com CCP) e após 1 mês do uso do CCP; entre o basal e após 6 meses de suspensão do uso do CCP, e entre os valores após 1 mês de uso e após 6 meses sem uso ($p=0,005$, $p=0,010$ e $p=0,028$, $p=0,04$, $p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente). Nos resultados do Teste de Schirmer não houve diferença significativa em nenhuma das comparações ($p=0,09$, $p=0,26$, $p=0,47$ respectivamente). **Conclusões:** O CCP após 6 meses de uso apresenta evidências de que ainda seria eficaz mesmo com a suspensão do colírio.

Descritores: Síndromes do olho seco; Plasma rico em plaquetas; Diabetes mellitus; Doença de superfície; Seguimento

ABSTRACT

Objective: To evaluate the long-term efficacy of autologous platelet -rich plasma (PRP) in the symptomatic dry eye of diabetic patients after 6 months of treatment suspension. **Methods:** A single intervention group, prospective study, series of cases; ten diabetic patients with refractory dry eye disease who used PRP and were reassessed 6 months after discontinuation of treatment. At the initial stage 221 diabetic patients were evaluated for dry eye, of these 12 were submitted to CPC, and evaluated for symptoms, Ocular Surface Disease Index (OSDI), TFBUT (Tear Film Break Up Time) and Schirmer's Test. At this stage of the study, patients were recruited after 6 months of CCP suspension, and the OSDI, TFBUT and Schirmer test scores were reviewed. **Results:** There was a statistically significant difference in the OSDI and TFBUT scores between the baseline (before PRP treatment) and after 1 month of PRP use; between the baseline and after 6 months of PRP use, and between the values after 1 month of use and after 6 months of non-use ($p=0.005$, $p=0.010$ and $p=0.028$, $p=0.04$, $p=0.03$ and $p=0.02$, respectively). Schirmer test values had no significant difference in any of the comparisons ($p=0.09$, $p=0.26$, $p=0.47$ respectively). **Conclusions:** PRP after 6 months of use presents evidence that it would still be effective even with suspension of eye drops.

Keywords: Dry eye syndromes; Platelet-rich plasma; Diabetes mellitus, surface disease; Follow up

¹Universidade Federal de Alagoas, AL, Brasil.

² Instituto de Olhos de Maceió

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 08/10/2018 - Aceito para publicação em 13/12/2018.

INTRODUÇÃO

De acordo com a literatura recente, o olho seco é uma doença multifatorial, causada por um desequilíbrio homeostático na lágrima. Sua etiologia seria a instabilidade do filme lacrimal, a hiperosmolaridade, a inflamação da superfície ocular assim como alterações neurosensoriais. Todas estas alterações causariam sintomas que levam ao desconforto ocular e redução da qualidade de vida.⁽¹⁾

A prevalência de olho seco varia entre 5% a 34% da população, e suas complicações podem levar a cegueira devido às lesões à superfície ocular nos casos mais graves.^(2,3)

A diabetes é uma doença que acomete mais de 10 milhões de pessoas no Brasil e uma provável causa de olho seco. A fisiopatologia envolve lesões metabólicas, neuropáticas, e vasculares causadas pela hiperglicemia que levaria à inflamação e degeneração funcional da superfície ocular. O olho seco acomete entre 8,4% a 54,3% dos pacientes diabéticos.⁽⁴⁻⁷⁾

Dois grandes desafios no manejo do olho seco são: o diagnóstico, cujos exames muitas vezes não se correlacionam com a clínica, e o tratamento, principalmente porque a terapia convencional com lágrimas artificiais não é suficiente em casos moderados a graves de olho seco.^(8,9)

No intuito de descobrir um tratamento que fosse mais semelhante à lágrima humana, com mais vantagens e menos desvantagens com relação aos lubrificantes convencionais, Fox et al., Koffler e Tsubota et al., começaram a estudar os efeitos do soro autólogo que era rico em fatores de crescimento, imunoglobulinas, além de não conter conservantes, tendo sido então utilizado com êxito na ceratoconjuntivite seca.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O uso de concentrado de plaquetas (CP) na oftalmologia foi mais recente, sendo este superior ao plasma autólogo por ser mais rico em fatores de crescimento, como fator de crescimento epitelial e vitamina A, além de não conter citocinas inflamatórias presentes no plasma, o que o torna mais seguro.^(13,14)

Existem poucos estudos avaliando a eficácia do concentrado de plaquetas em olho seco, porém todos eles demonstraram boa efetividade do colírio de concentrado de plaquetas (CCP) nos pacientes tratados.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Outro tópico escasso na literatura seria o efeito a longo prazo após o uso do CCP em olho seco. Ou seja, a questão seria se mesmo após a suspensão do uso deste tratamento, os resultados seriam mantidos.

Um dos estudos, realizado por Ribeiro et al, avaliou a efetividade do CCP em pacientes diabéticos com olho seco após um mês de uso e observaram resultados promissores.⁽¹⁶⁾ Logo, o objetivo deste estudo, será avaliar a efetividade do CCP após 6 meses de suspensão do uso nos mesmos pacientes diabéticos com olho seco sintomático.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo, tipo série de casos, não randomizado, no Hospital Universitário de Alagoas, Dr. Alberto Antunes, no Setor de Oftalmologia. Na primeira etapa, em 2015 Ribeiro et al. avaliaram 221 pacientes diabéticos, e destes, 12 com olho seco moderado a severo classificados por severidade segundo o DEWS (Dry Eye Workshop)⁽³⁾ e refratários à terapia convencional com lágrimas artificiais foram selecionados para o tratamento com uso de CCP. Os critérios de inclusão para o tratamento do PRP foi o diagnóstico de diabetes de acordo com os critérios da American Diabetes Association,⁽²⁰⁾ ausência de

resposta ou resposta não satisfatória ao tratamento convencional, tendo pelo menos um sintoma frequente ou constante de olho seco e um teste de Schirmer menor que 15mm ou menos de 10 segundos. Os critérios de exclusão foram pacientes portadores de ceratopatas, uso de colírios para glaucoma e diagnóstico prévio de doença reumática. Também excluímos pacientes que tinham condições contraindicadas para doação autóloga (história de insuficiência cardíaca, estenose aórtica grave, ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses, angina, doença cianótica, infecção ou uso de antibióticos.) (mais detalhes dos critérios de inclusão e exclusão estão descritos no primeiro estudo).⁽¹⁶⁾

Nesta primeira etapa, conforme artigo publicado, foram seguidas as recomendações da Declaração de Helsinki, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, e a pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa Nacional e ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob número RBR-96t463.

O CCP foi produzido e conservado segundo o descrito no primeiro artigo por Ribeiro et al., que seguiu a técnica semelhante a de Alio et al.^(16,17)

Na segunda fase, que consiste no atual estudo, os mesmos 12 pacientes incluídos e tratados com CCP⁽¹⁶⁾, foram reavaliados, sendo revistos as seguintes variáveis: o escore do OSDI (Ocular Surface Disease Index-Allergan),⁽²¹⁾ TRFL /TFBUT (tempo de ruptura do filme lacrimal/ Tear Film Break Up Time), Teste de Schirmer (avaliação da taxa de secreção lacrimal), as quais foram avaliadas antes do tratamento, um mês após uso do CCP e neste estudo após 6 meses da suspensão do uso do CCP, em Julho de 2016.

O escore de OSDI consiste em pontuar segundo questões baseadas em sintomas de olho seco, que podem variar entre 0 a 12, considerado olho normal ou ausência de olho seco, 13 a 22 olho seco leve, 23 a 32 olho seco moderado, e 33 a 100 olho seco severo.⁽²¹⁾

TRFL/TFBUT consiste em pingar fluoresceína no olho do paciente, e marcar o tempo entre a última piscada e o aparecimento da primeira mancha relacionada à quebra do filme lacrimal. O normal é que seja 10 segundos ou maior que isso.⁽²²⁾

O teste de Schirmer foi realizado sem colírio anestésico (Teste de Schirmer-Ophthalmos S.A.), que consiste numa tira de papel filtro a qual foi inserida na pálpebra inferior de cada olho do paciente, pedindo que o paciente feche os olhos levemente por 5 minutos. Após este tempo, o papel era removido e o examinador avaliava onde marcava a umidade, sendo considerado até 5mm olho seco grave, de 6 a 10 mm olho seco moderado e de 10 a 15 mm olho seco leve.⁽²³⁾

As variáveis foram analisadas na primeira etapa antes do tratamento com CCP, e após um mês de uso. Os pacientes foram informados que parassem o CCP ao fim de 30 dias e continuassem usando apenas lágrimas artificiais de escolha própria. Foi esclarecido que poderiam retornar à consulta a qualquer momento diante de qualquer sintoma de olho seco ou piora destes. Após 6 meses da suspensão do CCP, neste estudo os pacientes foram reconvidados por telefone e foram examinados.

Análise estatística

As médias e desvio padrão das variáveis idade, do valor do escore do OSDI, e dos valores do teste de Schirmer (em milímetros) foram calculados. Também foi calculada a média dos valores do TFBUT (em segundos). Também foram calculadas a mediana e amplitude interquartil, usando o software Biostat 5.3. Estes valores das variáveis pré, pós tratamento e após 6 meses de suspensão do tratamento, foram comparados usando o teste de postos assinalados de Wilcoxon com alfa de 5%. Como o mesmo teste foi utilizado várias vezes, foi necessário usar a correção de Bonferroni (CB), sendo alfa corrigido de 0,016.

RESULTADOS

Dos 12 pacientes tratados com CCP e convocados via telefone para nova consulta, um tinha ido a óbito e outro não foi localizado. Todos que apareceram à consulta, haviam sido comunicados que após o término do CCP eles poderiam voltar a usar o lubrificante de suas preferências. No entanto todos eles estavam usando a lágrima artificial, porém sem frequência regular. Nenhum dos pacientes retornou com queixa alguma antes de serem convocados. A média de idade dos pacientes foi de 57,9 anos \pm 9,45 (DP). Apenas um paciente era do sexo masculino dentre os dez (paciente G). Os resultados de cada paciente, com relação ao escore do OSDI, TFBUT/TRFL e Teste de Schirmer, encontram-se nas tabelas 1, 2, 3.

O OSDI teve média basal de 51,91 (dp 17,37), e mediana (amplitude interquartílica) de 51,17 (40 - 59,68). A média após 1 mês de uso do CCP foi de 14,24 (dp 11,93), e a mediana (amplitude interquartílica) de 18,7 (13,52 - 40,34). A média 6 meses após suspensão do CCP foi de 25,46 (dp 16,83) e a mediana (amplitude interquartílica) de 12,5 (5,83 - 21,25). Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de OSDI entre o basal (antes do tratamento com CCP) e após 1 mês do uso do CCP; entre o basal e após 6 meses de suspensão do uso do CCP, e entre os valores após 1 mês de uso e após 6 meses sem uso ($p=0,005$, $p=0,010$ e $p=0,028$ respectivamente).

O TFBUT/TRFL foi avaliado através da média dos valores em segundos entre os dois olhos. A média basal foi de 8,8 (dp 0,42), a mediana (amplitude interquartílica) foi 9 (8,75 - 9). A média após 1 mês foi de 10 (dp 1,56), e a mediana (amplitude interquartílica) foi de 10 (9 - 11); a média após 6 meses de suspensão do CCP foi de 6,6 (dp 2,48) e a mediana (amplitude interquartílica) de 6 (4,62 - 8,75). Houveram diferenças estatisticamente significativas entre os valores basais e 1 mês após tratamento, entre o basal e 6 meses sem tratamento e também entre 1 mês de tratamento e após 6 meses sem CCP ($p=0,04$, $p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente).

Os valores do Teste de Schirmer também foram obtidos com a média dos valores entre os dois olhos. A média basal foi de 7,25 (dp 3,64), e a mediana (amplitude interquartílica) foi de 6,5 (4,76 - 10). A média 1 mês foi de 9,3 (dp 4,89) e a mediana (amplitude interquartílica) de 8,5 (5,12 - 12,7). A média 6 meses após suspensão do CCP foi de 10,6 (dp 7,29) e a mediana (amplitude interquartílica) de 9,5 (4,25 - 17,62). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e após 1 mês de tratamento, entre o basal e após 6 meses, nem entre após um mês de tratamento e após suspensão do mesmo com 6 meses de intervalo ($p=0,09$, $p=0,26$, $p=0,47$ respectivamente).

Tabela 1
Escore do OSDI

Paciente	Idade	OSDI antes	OSDI 1 mês pós CCP	OSDI 6 meses sem CCP
A	60	50	12,5	12,5
B	70	58,3	27,7	47,2
C	48	63,8	8,33	16,6
D	59	52,33	36,40	36,40
E	52	90	5	2,77
F	67	50	22,5	50
G	41	27,2	0	10
H	69	42,5	12,5	20
I	60	32,5	0	41,66
J	53	52,5	17,5	17,5

OSDI: Ocular Surface Disease Index. CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

Tabela 2
Teste de Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL/TFBUT)

Paciente	TFBUT antes	TFBUT 1 mês pós CCP	TFBUT 6 meses sem CCP
A	8	8	8
B	9	11	4
C	8	8	3,5
D	9	12	6,5
E	9	11	10
F	9	11	4,5
G	9	12	5,5
H	9	9	5
I	9	9	10
J	9	9	9

TFBUT: Tear Film Break Up Time. CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

Tabela 3
Teste de Schirmer

Paciente	Schirmer antes	Schirmer 1 mês pós CCP	Schirmer 6 meses sem CCP
A	2	13	20
B	9,5	10	3,5
C	5	5	15
D	10	15	10
E	10	12	20
F	5	5,5	5
G	14	17,5	18,5
H	8	4	1
I	5	7	4
J	4	4	9

CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

DISCUSSÃO

O tratamento do olho seco apresenta dificuldades devido a natureza multifatorial desta patologia, e o fato de que o tratamento com lubrificantes artificiais, terapêutica habitual, ter desvantagens visto que nenhuma delas apresenta propriedades da lágrima humana.^(16,24)

Logo, o CCP tem apresentados resultados promissores em olho seco, com a vantagem de ser superior que o soro autólogo em suas propriedades, sendo rico em fatores de crescimento, promovendo reepitelização corneana, sendo isento de conservantes, e podendo ser adquirido do próprio sangue humano. Quando as técnicas são satisfatórias o risco de infecção é quase nulo.^(16, 17, 25-27) Resultados promissores principalmente com relação aos sintomas após um mês de uso do CCP, já foram observados nos poucos estudos publicados, como nos de Lopez-Plandolit et al., Ribeiro et al. e Alio et al.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Porém, devido a seu efeito anti-inflamatório e de reepitelização, a intenção deste estudo foi avaliar se estes resultados seriam mantidos a longo prazo, mesmo após a suspensão do CCP, o que nunca foi avaliado. Sabe-se da segurança e eficácia do uso prolongado de soro autólogo, onde Lee e Chen avaliaram 23 pacientes por 18 meses com melhora da coloração com fluoresceína e sintomas em aproximadamente 75% dos pacientes. No entanto, também conhecemos o inconveniente de

coletar sangue a cada 3 meses, pelo fato da venopunctura ser um procedimento invasivo, e até porque em alguns pacientes com problemas vasculares, como os diabéticos, há dificuldade neste procedimento.⁽¹⁶⁾

Portanto, o que observamos nesse estudo, que os pacientes mesmo sendo orientados a retornar em consulta caso houvesse piora ou surgimento de sintomas de olho seco, não o fizeram, corroborando com a evidência de que mesmo suspendendo o colírio continuavam bem, o que foi a informação colhida por todos ou pela maioria. Isso pode ser evidenciado, quando se observou que nos escores do OSDI, e do TFBUT, houve diferença estatisticamente significativa entre os valores basais (antes do tratamento) e após 6 meses sem o uso do colírio, confirmando então que após 6 meses estes resultados já eram melhores do que antes do CCP.

Com relação ao Teste de Schirmer, foi observado que comparando os valores deste teste após 1 mês de tratamento e após 6 meses sem uso do CCP, não houve mudança estatisticamente significativa, o que confirma que não pioraram de forma expressiva mesmo sem o tratamento. Os valores brutos tiveram uma variação importante, mas provavelmente ocorreu devido a pequena amostra, visto que neste estudo, de avaliação de evolução dos pacientes previamente tratados, apenas foram observados os dez pacientes que retornaram, ou seja, um relato de série de casos.

Houveram limitações neste estudo, que foram obviamente os mesmos da primeira etapa como a amostra pequena pois dentre os primeiros 221 pacientes apenas 10 completaram esta última avaliação após 6 meses. Outra limitação que poderia ocorrer em qualquer estudo sobre olho seco é que muitas doenças sistêmicas ou oculares que causam ou pioram esta patologia podem ter sido negligenciadas ou não diagnosticadas. Apesar de nosso questionário abranger as perguntas para diagnóstico de outras causas de olho seco, como as iatrogênicas, de causa farmacológica, secundárias, ou de etiologia sistêmica, muitas vezes o próprio paciente não sabe que toma uma medicação ou tem certa patologia.⁽¹⁶⁾

Enfim, existem poucos estudos sobre o uso de CCP em olho seco e nenhum deles randomizado. Com relação ao efeito duradouro do CCP mesmo após sua suspensão, não há pesquisas até então no tema. Portanto, são necessários novos ensaios clínicos, tanto para comparar o CCP com outros tratamentos, como para avaliar os resultados a longo prazo, o que pode ser de extrema relevância para reduzir a morbidade desta doença de uma forma mais definitiva.

REFERÊNCIAS

- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438–510.
- Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71–81; quiz 82.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(13):810–810.
- Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008;8(1):10.
- Alves MC, Carvalheira JB, Módulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6 Suppl):96–103.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Instrutivo das Ações de Alimentação e Nutrição na Rede Cegonha. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(7):706–14.
- Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif-Ul-Hasan K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):577–81.
- Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):459–61.
- Koffler BH. Autologous serum therapy of the ocular surface with novel delivery by platelet concentrate gel. *Ocul Surf*. 2006;4(4):188–95.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):390–5.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2438–44.
- López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):e22-9.
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312-7.
- Ribeiro MV, Barbosa FT, Ribeiro LE, Lacet CM, Lyra JM, Guedes VD, et al. Platelet-rich plasma in diabetic dry eye disease. *Rev Bras Oftalmol*. 2016;75(4):308–13.
- Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124–9.
- Rezende MS, Silva CA, Antunes VC, Ribeiro LE, Tatsui N, Cvintal T. Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2007;66(4):257–61.
- Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wróbel-Dudzi ska D, Abdelghany AA. Treatment of dry eye disease with autologous platelet-rich plasma: a prospective, interventional, non-randomized study. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):285–93.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014; 37(Supplement 1), S81-S90.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615–21.
- Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D, Mehta CK, editors. *Clinical diagnosis and management of dry eye and ocular surface disorders (Xero-Dacryology)*. New Delhi: Jaypee Brothers; 2006. p. 198–226.
- American Academy of Ophthalmology. *Cornea: External Disease Panel. Dry eye syndrome. Preferred Practice Pattern® Guidelines*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013.
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312–7.
- Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion*. 2004;44(12):1724–31.
- Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1312–6.
- Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(2):119–22.

Autor correspondente:

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro
Rua Pref Abdon Arroxelas 251, Maceió, AL, Brasil
Tel.: 5582-33132529
E-mail: dra.marinaribeiro@gmail.com.