

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FELIPE BARBOSA GALVÃO AZZEM FERRAZ

**Relações entre sintomas de Doenças do Olho Seco e variações de parâmetros  
do meio ambiente**

Ribeirão Preto

2022



FELIPE BARBOSA GALVÃO AZZEM FERRAZ

**Relações entre sintomas de Doenças do Olho Seco e variações de parâmetros do meio ambiente**

**Versão corrigida**

**A Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

#### Ficha catalográfica

Ferraz, Felipe Barbosa Galvão Azzem

Relações entre sintomas de Doenças do Olho Seco e variações de parâmetros do meio ambiente/ Felipe Barbosa Galvão Azzem Ferraz; orientador, Eduardo Melani Rocha. Ribeirão Preto: FMRP, 2022.

46f.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** Felipe Barbosa Galvão Azzem Ferraz

**Título:** Relações entre sintomas de Doenças do Olho Seco e variações de parâmetros do meio ambiente

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

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

### Banca Examinadora

Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a).: Susana Segura Muñoz

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a).: Lauro Augusto de Oliveira

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: \_\_\_\_\_



***Dedicatória***

*Dedico este trabalho à minha filha Sofia*





## **Agradecimentos**

Agradeço ao Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha pela oportunidade do mestrado, pela idealização do projeto, orientação e paciência.

À Marina Zilio Fantucci por todo amor, apoio, carinho e paciência.

À minha mãe Hilda, por todo amor, apoio e incentivo.

Ao Denny Marcos Garcia, pela inestimável ajuda com a estatística.

À minha irmã Carolina, por todo carinho, apoio e paciência.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pela oportunidade e infraestrutura.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil



## RESUMO

## RESUMO

FERRAZ, F. B. G. A. **Relações entre sintomas de Doenças do Olho Seco e variações de parâmetros do meio ambiente.** 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução:** Doenças da Superfície Ocular (DSO) e as Doenças do Olho Seco (DOS) juntas são dos motivos mais frequentes de procura por tratamento ocular. Diversas causas para DSO e DOS incluindo influência climática e de poluentes sobre a SO. A SO é a região do corpo com maior sensibilidade tátil, térmica e a agentes químicos, podendo detectar mudanças no meio ambiente antes que outros órgãos, mesmo as alterações mais discretas. **Objetivo:** Nesse contexto, investigamos as reações populacionais a sintomas oculares em relação às variações climáticas e de agentes poluentes na região metropolitana de São Paulo - SP. **Métodos:** Para responder se há relação entre respostas comportamentais condizentes com DSO e DOS, usamos ferramentas que registraram dados ambientais da CETESB e de comportamentos populacionais no mesmo período, no estado de SP. Entre os anos de 2016 a 2020, a venda de colírios para aliviar sintomas causados pelo desconforto ocular, obtida através da empresa IQVIA, foi qualificada mês a mês no estado de SP. Estes dados foram correlacionados com parâmetros ambientais, de temperatura e umidade do ar, pressão atmosférica, ozônio, material particulado e particulado fino e com dados de buscas no Google dos termos coceira no olho, olho seco, olho vermelho e terçol, também limitados ao estado de SP. **Resultados:** Encontramos uma correlação moderada entre colírio descongestionante simpatomimético e maior temperatura ( $r=0,434$ ,  $p = 0,0021$ ) e maior incidência de raios UV ( $r=0,643$ ,  $p<0,0001$ ) e de maior concentração de ozônio ( $r=0,491$ ,  $p=0,0004$ ), e também de maior venda de lágrimas artificiais e lubrificantes e maior concentração de ozônio ( $r=0,452$ ,  $p=0,0012$ ). As pesquisas no Google para as palavras olho vermelho e terçol se correlacionaram positivamente com vendas de lubrificantes ( $r= 0,505$  e  $p=0,0005$  e  $r=0,599$  e  $p<0,0001$ , respectivamente). **Conclusões:** Os resultados encontrados nessa pesquisa demonstram uma correlação entre indicadores de DSO e DOS com parâmetros ambientais, o que permite duas proposições: 1) os indicadores de desconforto ocular e manifestação de DOS e doenças da SO servem como parâmetros indiretos da qualidade ambiental de uma região ou ambiente; 2) as condições ambientais estão relacionadas com fatores de risco ou são desencadeantes de DOS e doenças da SO. Tais relações permitem orientações para a prevenção das DOS e doenças da SO e podem auxiliar no monitoramento dos parâmetros ambientais.

**Palavras-chave:** Doenças do olho seco. Colírio. Clima. Meio ambiente. Google.



## ABSTRACT

## ABSTRACT

FERRAZ, F. B. G. A. **Relations between Dry Eye Diseases symptoms and variations of environmental parameters.** 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: Ocular Surface Diseases (OSD) and Dry Eye Diseases (DED) together are the most frequent reasons for seeking eye treatment. Several causes for OSD and DED include the influence of climate and pollutants on OS. The OS is the region of the body with the greatest tactile, thermal and chemical sensitivity, being able to detect changes in the environment before other organs, even the most discreet alterations. Objective: In this context, we investigated population reactions to ocular symptoms of climatic variations and polluting agents in the metropolitan region of São Paulo - SP. Methods: To answer whether there is a relationship between behavioral responses consistent with OSD and DED, we used tools that recorded environmental data from CETESB and population behaviors in the same period, in the state of SP. Between the years 2016 to 2020, the sale of eye drops to relieve symptoms caused by eye discomfort, obtained through the company IQVIA, was qualified month by month in the state of SP. These data were correlated with environmental parameters, air temperature and humidity, atmospheric pressure, ozone, particulate matter, and fine particulate matter, and with Google search data for the terms itchy eye, dry eye, red-eye, and sty, also limited to the state of SP. Results: We found a moderate correlation between sympathomimetic decongestant eye drops and higher temperature ( $r=0.434$ ,  $p = 0.0021$ ) and higher incidence of UV rays ( $r=0.643$ ,  $p<0.0001$ ) and higher ozone concentration ( $r= 0.491$ ,  $p=0.0004$ ), and also higher sales of artificial tears and lubricants and higher ozone concentration ( $r=0.452$ ,  $p=0.0012$ ). Google searches for the words red-eye and sty were positively correlated with lubricant sales ( $r=0.505$  and  $p=0.0005$  and  $r=0.599$  and  $p<0.0001$ , respectively). Conclusions: The results found in this research demonstrate a correlation between DSO and OD indicators with environmental parameters, which allows two propositions: 1) the indicators of ocular discomfort and the manifestation of OD and OS diseases serve as indirect parameters of the environmental quality of a region or environment; 2) environmental conditions are related to risk factors or triggers of DOS and OS diseases. Such relationships allow guidelines for the prevention of OSD and OS diseases and can help in the monitoring of environmental parameters.

**Key-words:** Dry eye diseases. Eye drops. Climate. Environment. Google.



## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>19</b>
3.1 Sobre séries temporais e correlação cruzada.	21
3.2 Análise dos resultados	25
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>37</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	<b>43</b>





## **Introdução**

## 1 INTRODUÇÃO

A presença de olho seco tem impacto significativo em atividades cotidianas, como ler, dirigir e usar um computador [1]. Podem causar as chamadas Doenças do Olho Seco (DOS), cujo alcance é de 3 a 75% da população mundial, com aumento de 1 a 5% ao ano [2, 3]. A relação dessa frequência e incidência crescentes com fatores climáticos e ambientais é sugerida, porém os detalhes são pouco conhecidos [4-7].

A falta de biomarcadores específicos e a baixa sensibilidade e especificidade dos testes dificultam o diagnóstico da DOS [8, 9]. As manifestações podem variar de um leve desconforto nos olhos até graves danos na córnea e superfície ocular (SO), com risco à integridade do globo ocular e cegueira [10, 11].

Mudanças climáticas e ambientais nas últimas décadas têm sido associadas ao aumento na incidência de uma série de doenças [12-20]. Infelizmente, a DOS muitas vezes não tem causa definida nem cura na maioria dos casos [21, 22]. Nesse estudo investigamos a possibilidade de existirem relações entre a DOS ou seu agravamento e fatores climáticos ou ambientais. Se confirmada essa hipótese, o monitoramento ambiental poderá ajudar a antecipar a ocorrência e medidas para atenuar esses fatores permitirão minimizar ou prevenir casos [23-31]. Como a superfície ocular (SO) é um dos tecidos mais sensíveis ao meio ambiente, ela pode servir para detectar tais mudanças ambientais [32, 33].

Assim como vem ocorrendo na detecção de outros fenômenos populacionais, inclusive aumento de frequência de doenças, o nosso estudo prevê analisar a frequência sazonal de consultas ao Google sobre DOS para identificar a linha temporal de aumento na frequência das mesmas, como recentemente observado em outras doenças [34, 35], e observar se essas variações são confirmadas pelo aumento na venda de colírios para SO nas mesmas regiões e períodos [36]. Por fim, o projeto procura relacionar as variações no clima e em parâmetros ambientais com as consultas sobre DOS ao Google e com a venda de colírios também nas mesmas regiões e períodos. Confirmadas essas relações, elas permitirão propor a criação de uma nova forma de monitoramento e identificação de relações entre condições ambientais e DOS.

## Objetivos

## 2 OBJETIVOS

Nossos objetivos são verificar se existem relações entre as Doenças do Olho Seco e doenças da Superfície Ocular e o meio ambiente.

Os objetivos específicos são:

Analisar se as vendas de colírios se correlacionam com servem como monitor de mudanças no clima;

Analisar se a DOS e a DSO e se a Superfície Ocular podem funcionar como um sensor de mudanças no clima.

Por último, averiguar se os dados de buscas no Google sobre Olho Seco e sintomas similares se relacionam com vendas de colírios e com alterações ambientais.

## **Materiais e Métodos**

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo transversal retrospectivo buscou informações de bancos de dados no período entre 01/03/2016 e 28/02/2020.

A coleta de parâmetros atmosféricos foi feita através de consultas aos bancos de dados da CETESB, envolvendo a região metropolitana de São Paulo, SP, Brasil. Os parâmetros são: Partículas inaláveis finas, Partículas inaláveis, Ozônio, Pressão Atmosférica, Radiação Solar Ultravioleta, Temperatura do ar e Umidade Relativa do ar. A impossibilidade de obter e usar dados climáticos e de poluição de todo o estado de SP se deu pela falha na coleta em algumas estações no interior do estado, dentro do período de interesse e pela grande variabilidade nos dados entre as regiões nos mesmos períodos devido a grande extensão territorial e diferenças entre essas regiões. Essa limitação fez com que a área geográfica dos dados de poluição e clima esteja dentro da área e período da área de dados de venda de colírios e de pesquisa Google, descritas abaixo, mas não seja integralmente a mesma.

Os dados sobre venda de colírios foram obtidos com a empresa de monitoramento de vendas IQVIA (uma empresa multinacional americana que faz pesquisa de mercado para a indústria farmacêutica, entre outros serviços). Para este trabalho, foram usadas as classes de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético e de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular.

Todos os dados foram coletados entre os meses de março de 2016 a fevereiro de 2020, ou seja, quatro anos, na área do estado de SP, foram obtidos gentilmente da empresa IQVIA, à qual expressamos nossa gratidão e enfatizamos que, portanto, a nossa fonte de dados para esses parâmetros de venda foi secundária e não pudemos separar os dados referentes apenas a região metropolitana, usada para os dados ambientais.

Quanto às pesquisas do Google, utilizamos a ferramenta Google Trends, cuja função é consultar o quanto um termo foi buscado em certa região em determinado tempo. Nessa pesquisa, utilizamos os termos coceira no olho, olho seco, olho vermelho e terçol, buscados no estado de São Paulo no período entre 31/07/2016 e 28/02/2020. O Google não disponibiliza os números por cidade ou apenas a região metropolitana, mensalmente.

### 3.1 Sobre séries temporais e correlação cruzada.

A análise de correlação de séries temporais exige que haja oscilação entre as variáveis durante o tempo e a confirmação da correlação precisa que haja sincronicidade, mas não necessariamente simultaneidade. Entre duas séries temporais a que se deseja atribuir correlação pode haver um atraso. Esses fenômenos serão explicados abaixo e ajudam a compreender a apresentação dos resultados.

#### Séries temporais

Uma série temporal univariada é uma sequência de medidas coletadas ao longo do tempo, geralmente em intervalos regulares. Sua representação mais simples implica em um conjunto de dados ordenados  $\{y_t: t = 1, \dots, n\}$ , onde  $t$  subscrito indica o tempo no qual o valor  $y_t$  foi observado. Como exemplo de série temporal, segue a Figura 1. É o gráfico gerado pela venda mensal de unidades de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular no período de 04 anos no estado de São Paulo.

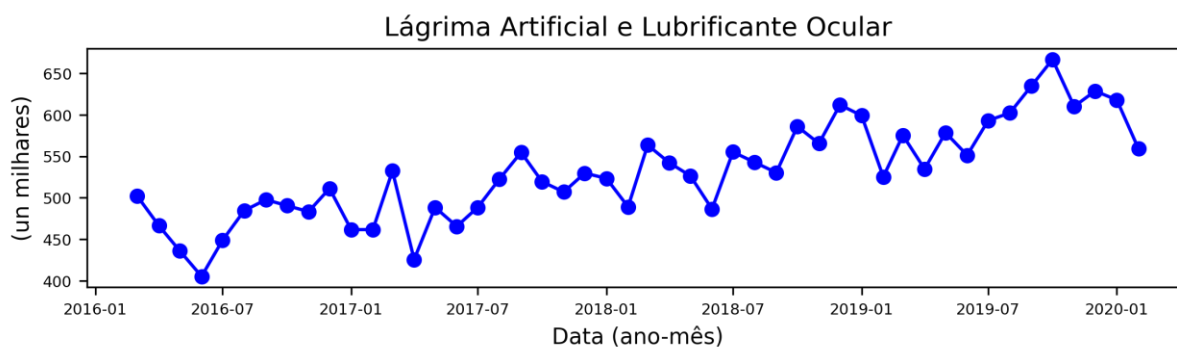


Figura 1. Exemplo de série temporal. Vendas mensais de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular no estado de São Paulo no período de 04 anos.

A inspeção visual do gráfico pode sugerir características de uma série temporal. Por exemplo, se existe uma tendência, ou seja, em média, as medições tendem a aumentar (ou diminuir) ao longo do tempo. Se existe sazonalidade, o que significa que há um padrão de repetição regular de altos e baixos relacionados ao tempo do calendário, como estações, trimestres, meses, etc. Se existem valores discrepantes (outliers) que estão longe de sua linha média. Com dados de séries

temporais, seus valores discrepantes estão longe de seus outros dados. Existe um ciclo ou período de longo prazo não relacionado a fatores de sazonalidade? Existe variação constante ao longo do tempo, ou a variação não é constante? Há alguma mudança abrupta no nível da série ou na variância? Embora existam ferramentas matemáticas para quantificar essas características, essas estão fora do escopo desta dissertação.

### Relação entre duas séries temporais

A correlação de Pearson pode ser empregada para avaliar como duas séries covariam ao longo do tempo e indica a relação linear como um número entre -1 (correlação perfeita inversa), passando pelo 0 (não correlacionado), até 1 (correlação perfeita positiva). A Figura 2, a seguir, possui gráficos como exemplos do grau de correlação entre duas variáveis contínuas.

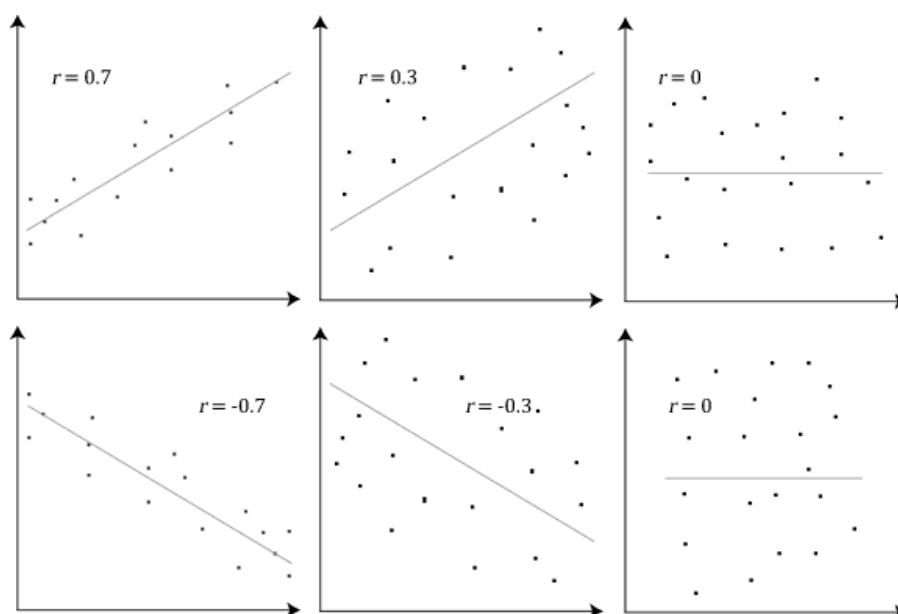


Figura 2. Exemplos do grau de correlação entre duas variáveis contínuas. Quanto mais forte a associação das duas variáveis, mais próximo o coeficiente de correlação de Pearson,  $r$ , estará de +1 ou -1 dependendo se a relação é positiva ou negativa, respectivamente. Valores próximos de 0 indicam ausência de associação.

Na relação entre duas séries temporais, por exemplo  $y_t$  e  $x_t$ , a série  $y_t$  pode estar relacionada à defasagens passadas da série  $x_t$ . A função de correlação cruzada é útil para identificar possíveis atrasos da variável  $x_t$  que podem ser preditores úteis de  $y_t$ .



## MATERIAIS E MÉTODOS

Dessa forma, a correlação cruzada é o conjunto de correlações entre  $x_{t\pm k}$  e  $y_t$  para  $k = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3$  e assim por diante. Um valor negativo para  $k$  é uma correlação entre a variável  $x$  em um momento anterior  $t - k$  e a variável  $y$  no momento presente. Na prática, o objetivo pode ser identificar qual variável está adiantada e qual está atrasada. A Figura 3, abaixo, possui exemplos de uma defasagem temporal entre duas séries,  $y_t$  e  $x_t$ , com a maior correlação ocorrendo no atraso -3.

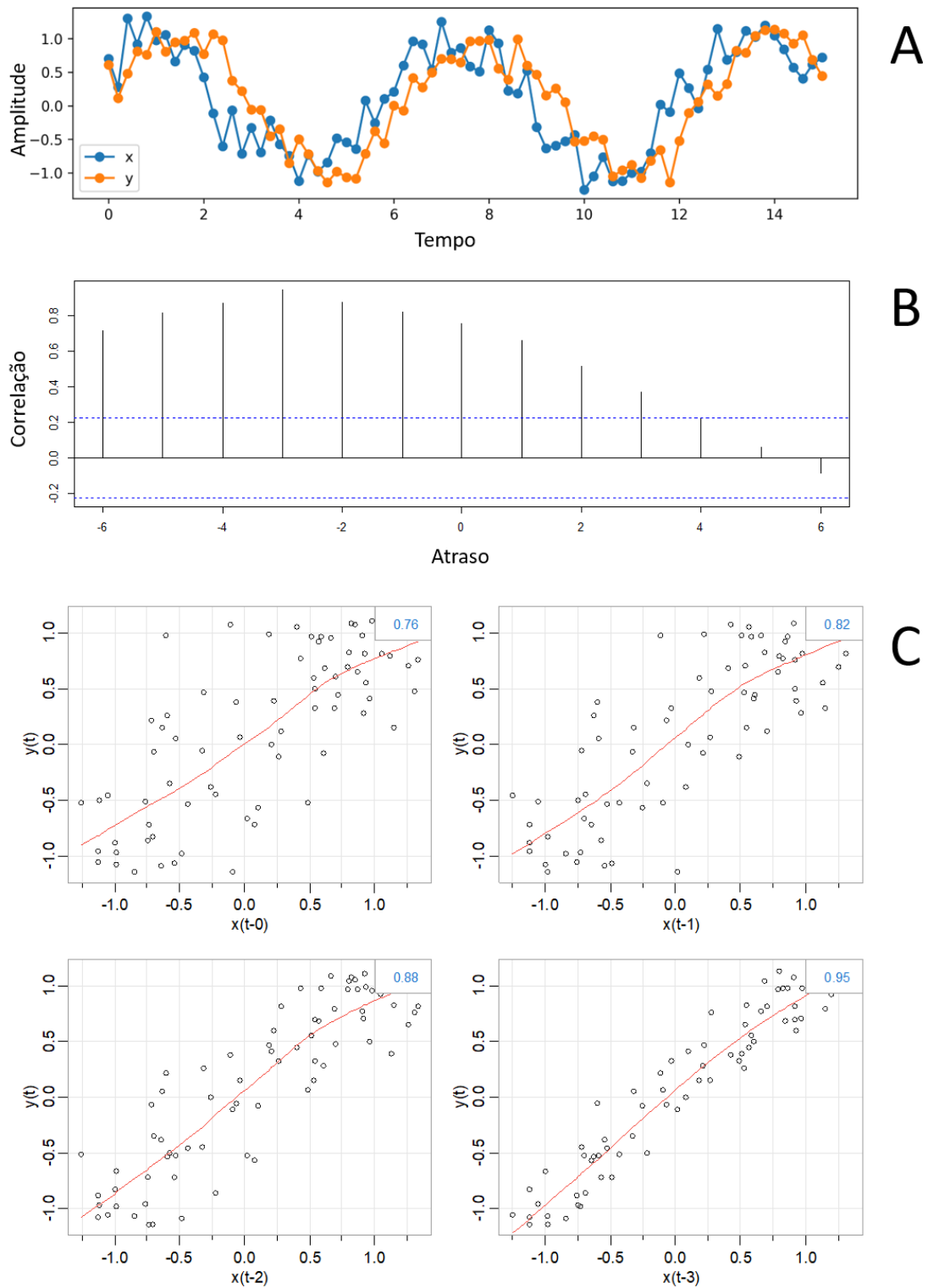


Figura 3. (A) Os sinais  $x$  e  $y$  apresentando defasagem temporal. (B) A correlação cruzada indica que a maior correlação entre  $x$  e  $y$  ocorre no atraso -3. (C) Os gráficos de dispersão mostrados para cada atraso (de 0 a -3).

### 3.2 Análises estatísticas dos resultados

Os dados foram alocados pelas ocorrências a cada mês de cada ano e as médias mensais foram calculadas para os quatro anos. Posteriormente, tabelas e gráficos com os dados descritivos foram elaborados. O teste de correlação de Pearson foi aplicado para avaliar a correlação entre o número relativo de frascos de colírio e cada parâmetro ambiental na região metropolitana de São Paulo. O mesmo foi feito entre os resultados das pesquisas do Google e cada parâmetro ambiental, e também entre o número relativo de frascos de colírio e os resultados das pesquisas do Google. Os seguintes valores de  $r$  foram considerados para interpretar suas magnitudes como: **0,1 a 0,39 como fraca, 0,4 a 0,69 como moderada e acima de 0,7 como forte** [37]. O teste de correlação cruzada foi utilizado para verificar possíveis atrasos temporais (até -3) entre as variáveis estudadas. Todos os cálculos foram realizados por meio do Software R (versão 4.1.1). Adotou-se nível de significância de 0.05.

## **Resultados**

## 4 RESULTADOS

A média, desvio padrão, mediana e amplitude foram calculados para cada um dos parâmetros referentes a clima, poluição, venda de colírios das classes Descongestionante e Lubrificante Ocular e pesquisa de sintomas no Google. Com os resultados, foi elaborada a tabela a seguir (tabela 1). Essa tabela 1 serve para termos noção do volume dos dados trabalhados.

Tabela 1 – Dados descritivos de cada parâmetro coletado com suas respectivas médias, desvios padrão, medianas e amplitudes. (MP2.5 – Partículas Inaláveis Finas em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; MP10 – Partículas Inaláveis em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Ozônio em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Pressão Atmosférica em hPa; Radiação Ultravioleta em  $\text{W}/\text{m}^2$ ; Temperatura do ar em  $^{\circ}\text{C}$ ; Umidade Relativa do ar em %; Descon – Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético em unidades de frascos; Lubrif– Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular em unidades de frascos) Os termos de buscas no Google (coceira no olho, olho seco, olho vermelho e terçol) foram normalizados numa escala de 0 a 100 pelo próprio Google. (Continua)

		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
MP2.5	Média	13.1	12.4	13.5	17.0	17.4	20.5	24.6	18.9	21.0	14.5	12.6	14.3
	Desvio padrão	2.4	2.4	1.7	4.9	1.4	1.7	4.9	2.8	6.1	2.4	0.5	1.3
	Mediana	12.5	12.0	13.5	17.0	17.3	20.5	23.3	19.0	18.5	14.5	12.8	14.0
	Amplitude	5.5	5.5	4.0	12.0	3.0	3.0	11.0	5.5	13.0	5.0	1.0	3.0
	Média	20.4	20.1	22.1	28.4	28.4	33.5	41.3	32.3	34.3	23.6	21.3	22.6
MP10	Desvio padrão	2.4	3.9	2.3	7.2	2.9	4.0	7.2	4.5	10.0	4.0	1.5	1.5
	Mediana	19.3	19.3	22.5	27.5	27.8	33.5	40.0	33.5	30.5	23.5	22.0	22.5
	Amplitude	5.0	9.0	4.5	17.5	6.0	7.0	17.0	10.0	22.0	8.5	3.0	3.5
	Média	42.3	37.6	35.3	38.3	27.9	22.3	30.8	34.5	46.0	46.3	42.0	45.6
Ozônio	Desvio padrão	7.9	6.2	2.6	6.1	4.0	1.9	1.0	2.4	8.1	7.9	2.9	4.4
	Mediana	39.0	36.3	34.5	38.0	27.3	21.5	30.5	33.5	42.5	45.5	42.5	44.3
	Amplitude	17.0	14.0	6.0	15.0	9.0	4.0	2.0	5.0	17.0	18.0	7.0	10.0
Pressão Atmosférica	Média	922.9	923.0	924.1	925.0	926.2	928.0	929.1	927.9	926.4	923.7	923.0	922.4
	Desvio padrão	1.2	0.3	1.1	1.2	1.0	0.6	1.9	1.8	1.3	0.5	0.6	0.6
	Mediana	922.8	923.0	924.3	924.7	925.9	928.1	928.4	927.7	926.3	924.0	922.8	922.4

## RESULTADOS

Tabela 1 – Dados descritivos de cada parâmetro coletado com suas respectivas médias, desvios padrão, medianas e amplitudes. (MP2.5 – Partículas Inaláveis Finas em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; MP10 – Partículas Inaláveis em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Ozônio em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Pressão Atmosférica em hPa; Radiação Ultravioleta em  $\text{W}/\text{m}^2$ ; Temperatura do ar em  $^{\circ}\text{C}$ ; Umidade Relativa do ar em %; Descon – Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético em unidades de frascos; Lubrif– Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular em unidades de frascos) Os termos de buscas no Google (coceira no olho, olho seco, olho vermelho e terçol) foram normalizados numa escala de 0 a 100 pelo próprio Google. (Continuação)

		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
Radiação Ultravioleta	Média	8.0	7.5	7.5	6.0	5.0	4.4	5.3	5.0	6.3	6.8	7.3	8.8
	Desvio padrão	1.4	1.0	1.0	0.8	0.8	0.5	0.5	0.8	1.0	1.0	0.5	1.0
	Mediana	7.5	8.0	7.0	6.0	5.0	4.3	5.0	5.0	6.5	6.5	7.0	8.5
	Amplitude	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0
Temperatura do ar	Média	23.5	22.7	22.7	21.7	19.1	17.4	17.3	17.3	19.6	20.8	20.8	22.7
	Desvio padrão	1.3	1.0	0.8	1.5	1.2	1.7	0.8	0.2	1.2	1.1	0.6	0.5
	Mediana	23.0	22.5	22.7	21.7	18.9	17.9	17.2	17.4	19.5	20.6	20.8	22.6
	Amplitude	2.6	2.4	1.8	3.6	2.8	3.9	1.9	0.4	2.8	2.3	1.1	1.1
Umidade Relativa do ar	Média	76.3	77.0	79.0	75.3	78.0	76.6	68.9	72.9	71.1	74.6	76.0	73.0
	Desvio padrão	2.5	4.6	1.8	4.6	4.1	2.9	3.2	2.2	5.7	4.6	1.1	4.2
	Mediana	76.5	76.5	79.3	75.5	78.8	76.3	68.8	73.3	73.3	73.8	76.3	72.5
	Amplitude	6.0	11.0	3.5	10.0	9.5	6.0	7.0	5.0	12.0	11.0	2.5	9.0
Descon	Média	347.5	326.4	389.3	336.1	340.6	301.4	319.3	344.1	348.3	357.4	352.7	422.6
	Desvio padrão	9.7	30.3	20.2	46.5	16.5	23.0	23.1	19.6	29.1	11.8	15.7	24.2
	Mediana	347.5	329.9	391.4	324.7	338.8	299.7	317.0	343.9	351.4	357.5	351.2	430.4
	Amplitude	22.1	72.7	43.1	98.1	38.4	55.8	49.1	46.7	69.1	27.8	33.5	54.9
Lubrif	Média	550.5	508.7	543.3	492.2	507.3	477.1	521.4	538.0	554.4	565.7	541.5	570.4
	Desvio padrão	72.0	42.5	33.0	56.0	60.3	60.3	65.0	49.2	58.6	78.4	57.4	58.6
	Mediana	561.2	507.2	548.0	500.5	507.4	476.0	521.8	532.6	542.5	552.7	536.2	570.9
	Amplitude	156.4	97.4	73.4	116.6	142.7	146.1	144.4	117.8	137.4	176.2	126.9	117.5
coceira no olho	Média	20.5	10.6	9.5	3.2	15.5	6.0	14.8	13.8	11.4	19.6	16.3	16.1
	Desvio padrão	15.9	10.2	9.5	5.5	13.8	10.4	9.9	8.2	8.3	8.5	13.3	10.9
	Mediana	21.8	9.0	9.5	0.0	20.0	0.0	19.0	10.0	13.8	20.5	18.3	20.5
	Amplitude	38.5	24.5	19.0	9.5	26.5	18.0	21.0	17.0	18.0	20.5	28.5	23.5

## RESULTADOS

Tabela 1 – Dados descritivos de cada parâmetro coletado com suas respectivas médias, desvios padrão, medianas e amplitudes. (MP2.5 – Partículas Inaláveis Finas em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; MP10 – Partículas Inaláveis em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Ozônio em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Pressão Atmosférica em hPa; Radiação Ultravioleta em  $\text{W}/\text{m}^2$ ; Temperatura do ar em  $^{\circ}\text{C}$ ; Umidade Relativa do ar em %; Descon – Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético em unidades de frascos; Lubrif– Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular em unidades de frascos) Os termos de buscas no Google (coceira no olho, olho seco, olho vermelho e terçol) foram normalizados numa escala de 0 a 100 pelo próprio Google. (Conclusão)

		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
olho seco	Média	27.9	22.6	32.7	19.5	41.3	27.0	15.0	37.4	25.0	28.0	27.9	32.8
	Desvio padrão	10.5	6.3	10.1	7.9	5.8	5.1	11.9	9.2	11.2	11.9	9.1	20.7
	Mediana	29.3	23.8	34.0	16.0	40.5	28.0	15.5	39.5	23.5	26.5	30.3	31.0
	Amplitude	21.0	15.0	20.0	14.5	11.5	10.0	29.0	21.5	27.0	27.0	21.0	39.0
olho vermelho	Média	42.9	35.0	39.7	28.7	32.0	37.8	38.4	40.0	41.6	42.3	44.4	47.6
	Desvio padrão	18.7	5.0	12.3	6.4	2.2	11.5	8.9	3.4	13.6	6.8	2.8	11.9
	Mediana	35.8	34.0	45.5	25.0	33.0	32.5	39.8	39.5	35.3	41.5	44.3	51.0
	Amplitude	40.0	12.0	22.5	11.0	4.0	21.0	18.0	8.0	28.0	15.0	6.0	27.5
terçol	Média	69.5	60.1	63.7	63.2	55.8	53.3	50.8	61.0	54.4	65.4	55.0	64.0
	Desvio padrão	11.2	15.8	6.7	6.5	7.3	6.6	17.2	12.1	6.8	9.2	11.5	6.7
	Mediana	72.5	55.5	62.0	61.0	53.5	52.0	45.0	62.0	52.3	63.3	53.3	63.0
	Amplitude	25.0	34.5	13.0	12.5	14.0	13.0	37.0	29.0	15.0	19.0	27.5	14.0

## RESULTADOS

A Tabela 2 é uma matriz de correlação entre todas as séries de variáveis, comparadas aos pares através do Coeficiente de Correlação de Pearson. Os valores destacados em negrito apresentam correlação ao menos moderada entre duas séries [37]. Entre as mais relevantes, destacamos as correlações positivas entre colírio descongestionante e maior temperatura ( $r=0,434$ ,  $p=0,0021$ ) e maior incidência de raios UV ( $r=0,643$ ,  $p<0,0001$ ) e de ozônio ( $r=0,491$ ,  $p=0,0004$ ), e também de maior venda de lubrificantes e concentração de ozônio ( $r=0,452$ ,  $p=0,0012$ ). As pesquisas no Google para as palavras terçol e olho vermelho se correlacionaram positivamente com vendas de lubrificantes ( $r=0,505$  e  $p=0,0005$  e  $r=0,599$  e  $p<0,0001$ , respectivamente).

Tabela 2 – Matriz de correlação entre todas as séries de variáveis. (Pressão Atm – Pressão Atmosférica; UV – Radiação Ultravioleta; MP10 – Partículas Inaláveis; MP2.5 – Partículas Inaláveis Finas; Descon - Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético; Lubrif - Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular)

	Tempe- ratura	Umida- de	Pres- são atm	UV	Ozônio	PM10	PM2.5	Descon	Lubrif	Coceira no Olho	Olho Seco	Olho Verme- lho	Terçol
<b>Temperatura</b>	<b>1.000</b>												
<i>p-valor</i>	-												
<b>Umidade</b>	0.103	<b>1.000</b>											
<i>p-valor</i>	0.49	-											
<b>Pressão Atm</b>	<b>-0.768</b>	-0.304	<b>1.000</b>										
<i>p-valor</i>	<b>&lt;.0001</b>	0.0356	-										
<b>UV</b>	<b>0.787</b>	-0.145	<b>-0.678</b>	<b>1.000</b>									
<i>p-valor</i>	<b>&lt;0.0001</b>	0.32	<b>&lt;.0001</b>	-									
<b>Ozônio</b>	<b>0.622</b>	<b>-0.435</b>	<b>-0.477</b>	<b>0.680</b>	<b>1.000</b>								
<i>p-valor</i>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0020</b>	<b>0.0006</b>	<b>&lt;0.0001</b>	-								
<b>PM10</b>	<b>-0.502</b>	<b>-0.694</b>	<b>0.716</b>	<b>-0.458</b>	-0.125	<b>1.000</b>							
<i>p-valor</i>	<b>0.0003</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0011</b>	0.40	-							
<b>PM2.5</b>	<b>-0.460</b>	<b>-0.679</b>	<b>0.677</b>	<b>-0.427</b>	-0.103	<b>0.983</b>	<b>1.000</b>						
<i>p-valor</i>	<b>0.0010</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0024</b>	0.48	<b>&lt;0.0001</b>	-						
<b>Descon</b>	<b>0.434</b>	-0.138	-0.381	<b>0.643</b>	<b>0.491</b>	-0.292	-0.264	<b>1.000</b>					
<i>p-valor</i>	<b>0.0021</b>	0.35	0.0075	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0004</b>	0.0442	0.07	-					
<b>Lubrif</b>	0.313	-0.118	-0.130	0.183	<b>0.452</b>	-0.064	-0.053	0.160	<b>1.000</b>				
<i>p-valor</i>	0.0304	0.42	0.38	0.21	<b>0.0012</b>	0.67	0.72		-				
<b>“Coceira no olho”</b>	0.051	0.169	-0.200	0.117	0.012	-0.196	-0.183	-0.111	0.373	<b>1.000</b>			
<i>p-valor</i>	0.74	0.27	0.19	0.45	0.94	0.20	0.24	0.47	0.0126	-			
<b>“Olho seco”</b>	0.064	0.188	-0.080	-0.034	0.034	-0.181	-0.159	0.049	0.339	0.275	<b>1.000</b>		



## RESULTADOS

<i>p</i> -valor	0.68	0.22	0.60	0.83	0.83	0.24	0.30	0.75	0.0245	0.07	-		
<b>“Olho vermelho”</b>	0.189	-0.103	-0.129	0.303	0.359	-0.058	-0.000	0.274	<b>0.505</b>	0.236	0.012	<b>1.000</b>	
<i>p</i> -valor	0.22	0.51	0.40	0.0459	0.0166	0.71	0.99	0.07	<b>0.0005</b>	0.12	0.94	-	
<b>“Terçol”</b>	0.350	0.359	-0.306	0.136	0.170	-0.391	-0.383	-0.047	<b>0.599</b>	<b>0.458</b>	0.390	0.193	<b>1.000</b>
<i>p</i> -valor	0.0198	0.0166	0.0432	0.38	0.27	0.0087	0.0102	0.76	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0018</b>	0.0089	0.21	-

## RESULTADOS

A seguir, comparamos pares de séries temporais, sendo uma do colírio e outra de um parâmetro ambiental ou termo de busca do Google. Apresentamos apenas os gráficos que tiveram correlações moderadas ou fortes. Os gráficos mostram duas séries sobrepostas temporalmente permitindo verificar a relação entre elas, ao longo dos 4 anos estudados (Figuras 4 a 9).

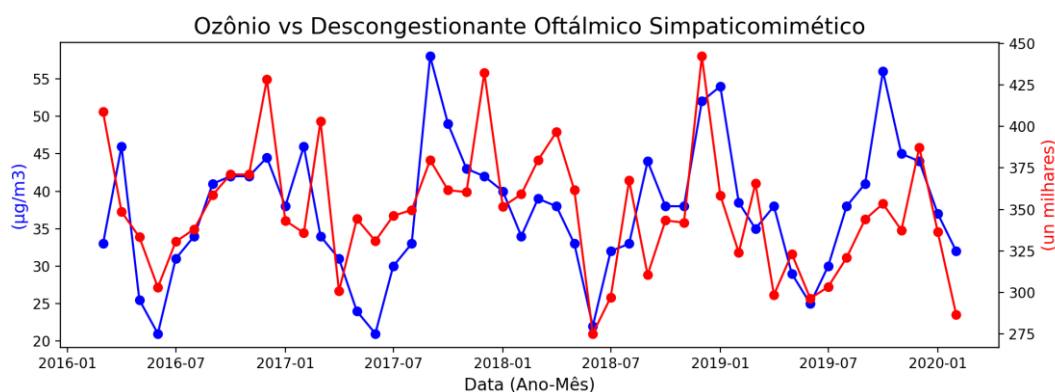


Figura 4 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético (em unidades de frascos) e concentração de Ozônio (em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

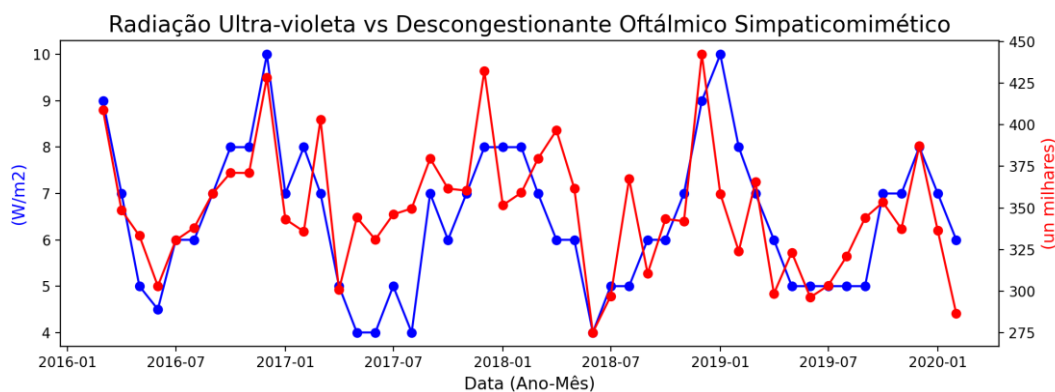


Figura 5 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético (em unidades de frascos) e Radiação Ultravioleta (em  $\text{W}/\text{m}^2$ ) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

## RESULTADOS

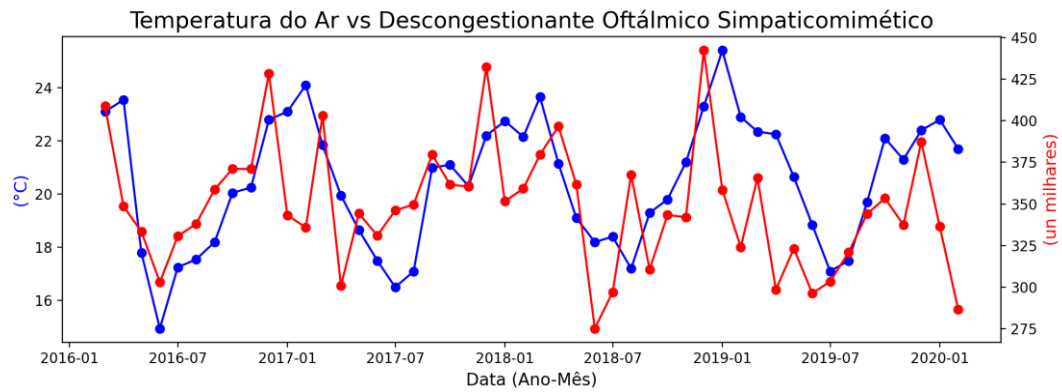


Figura 6 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético (em unidades de frascos) e temperatura do ar (em °C) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

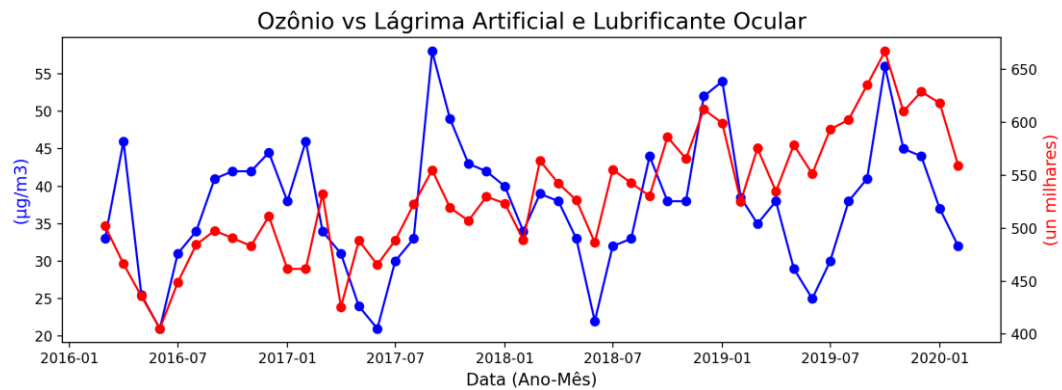


Figura 7 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular (em unidades de frascos) e concentração de ozônio (em µg/m³) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

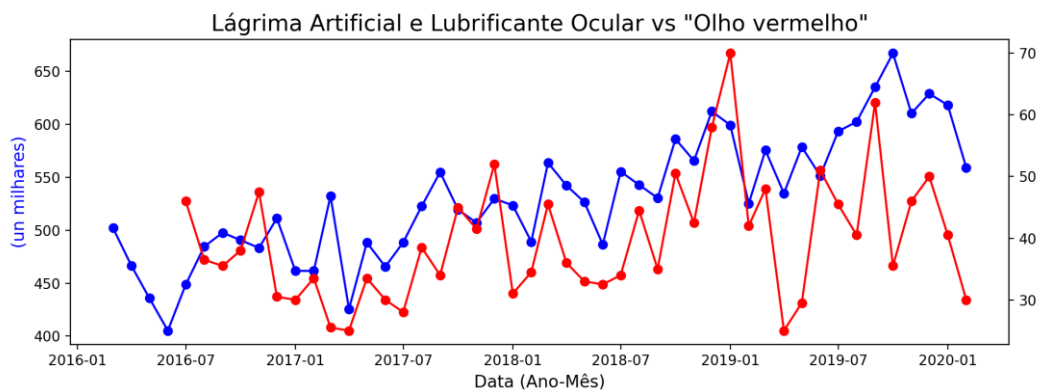


Figura 8 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular (em unidades de frascos) e o termo de busca olho vermelho (volume de buscas normalizado em uma escala de 0 a 100) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

## RESULTADOS

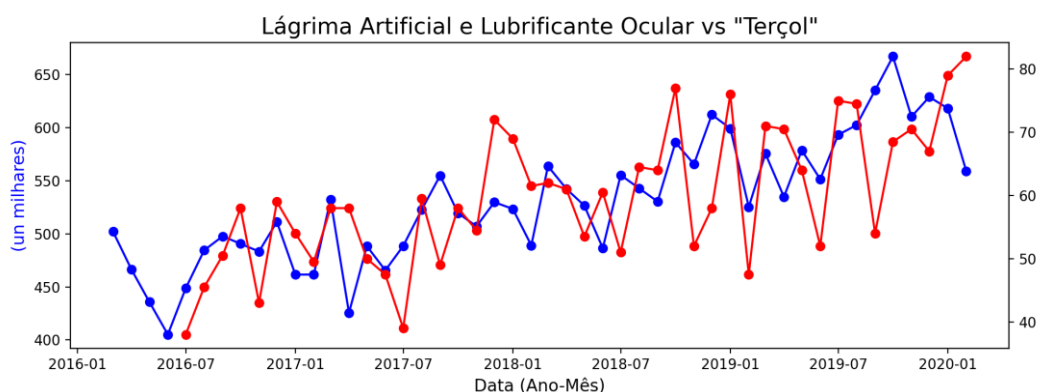


Figura 9 – Gráfico gerado pela sobreposição temporal entre as séries de venda de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular (em unidades de frascos) e o termo de busca terçol (volume de buscas normalizado em uma escala de 0 a 100) no período de 01/03/2016 e 28/02/2020, na Região Metropolitana de São Paulo, SP.

Analisando os gráficos acima, podemos observar que as vendas de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético aumentaram quando a concentração de ozônio foi maior (Figura 4) e quando a radiação ultravioleta (Figura 5) e a temperatura do ar (Figura 6) também aumentaram.

Para a classe Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular, as vendas aumentam quando a concentração de ozônio aumenta (Figura 7). O aumento na busca pelo termo olho vermelho (Figura 8) e o termo terçol (Figura 9) apresentaram valores que se correlacionam positivamente com a venda de colírios das classes de lubrificantes e lágrima artificial.

Ao utilizarmos o Coeficiente de correlação de Pearson, conseguimos a seguinte matriz de correlação cruzada (Tabela 3). Como explicado anteriormente, o teste de correlação cruzada foi utilizado para verificar possíveis atrasos temporais (até -3) entre as variáveis estudadas. Os valores em **negrito** apresentam correlações moderadas.

## RESULTADOS

Tabela 3 – Matriz de correlação cruzada entre todos os parâmetros ambientais e os termos de busca do Google e as classes de colírios. (PM10 – Material particulado; PM2.5 – Material Particulado Fino; Desc – Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético; Lubrif – Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular; ns – não significante).

	Temperatura do ar	Umidade relativa do ar	Pressão atmosférica	Radiação Ultravioleta	Ozônio	PM10	PM2.5
<b>Desc</b>	<b>0.434 [0]</b>	-0.344 [-3]	-0.381 [0]	<b>0.643 [0]</b>	<b>0.491 [0]</b>		
<i>[lag], p-valor</i>	<b>0.0021</b>	0.007	0.0026	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	ns	ns
<b>Lubrif</b>	0.313 [0]	ns	ns	ns	<b>0.452 [0]</b>	ns	ns
<i>[lag], p-valor</i>	0.0149				<b>0.0003</b>		
<b>“Coceira no olho”</b>		-0.325 [-3]				0.340 [-3]	0.363 [-3]
<i>[lag], p-valor</i>	ns	0.0112	ns	ns	ns	0.0078	0.0043
<b>“Olho seco”</b>		ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>[lag], p-valor</i>	ns						
<b>“Olho vermelho”</b>	-0.363 [-3]	ns	0.329 [-3]	-0.332 [-3]	0.359 [0]	0.340 [-3]	0.374 [-3]
<i>[lag], p-valor</i>	0.0044		0.0104	0.0097	0.0166	0.0079	0.0033
<b>“Terçol”</b>	0.350 [0]	0.359 [0]	-0.306 [0]		0.336 [-3]	-0.391 [0]	-0.384 [0]
<i>[lag], p-valor</i>	0.0061	0.0048	0.0173	ns	0.0087	0.0020	0.0025

## RESULTADOS

Podemos observar que alguns valores tiveram maiores correlações olhando-se três meses para trás. Por exemplo, ao compararmos as vendas de Descongestionante Oftálmico com a umidade relativa do ar sem o atraso, o coeficiente foi de -0,138. Quando olhamos para um atraso de três meses da umidade, ou seja a umidade de três meses atrás, esse atraso impactou mais as vendas do mesmo. Apesar disso, a correlação é considerada fraca, pois é um valor menor que -0,40. Elaboramos um gráfico com essa comparação para cada um dos atrasos (0; -1; -2; -3).

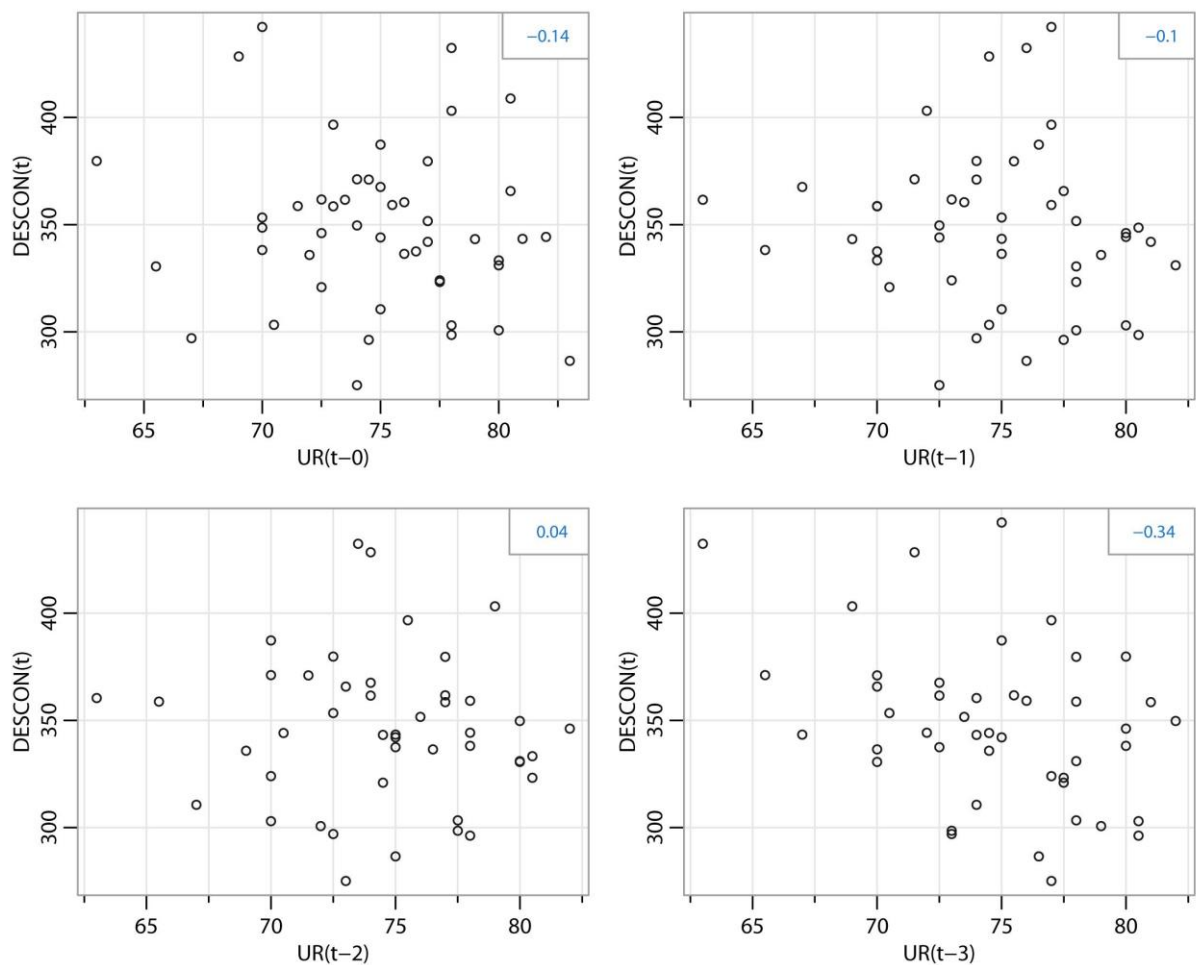


Figura 10 – Comparação entre vendas de Descongestionantes Oftálmicos Simpaticomiméticos (em unidades de frascos) e umidade relativa do ar (em %). São quatro gráficos que mostram diferentes atrasos (t-0 = mês sem atraso); (t-1 = um mês anterior); (t-2 = dois meses anteriores); (t-3 = três meses anteriores).

## Discussão

## 5 DISCUSSÃO

Esse estudo investiga a relação entre parâmetros ambientais e vendas de determinados colírios sintomáticos para desconforto ocular, baseado na hipótese que parâmetros ambientais agravados levam a uma ação monitorável para minimizar esse desconforto e que a melhora dos valores dos parâmetros reduz a venda desses colírios sintomáticos. Também verificamos as relações desses mesmos parâmetros ambientais e vendas de colírios com termos de buscas no Google.

Observamos que quanto maior a concentração de ozônio, maior a venda de ambas as classes de colírios, sugerindo uma piora nos sintomas das Doenças do Olho Seco (DOS) com o aumento de ozônio [38], possivelmente ocasionado por reação inflamatória e até uma menor produção de lágrimas em decorrência desse fator ambiental [5, 39, 40].

A temperatura também influencia no consumo de colírios, onde quanto maiores os valores da temperatura, maiores as vendas, possivelmente explicado por mudanças na temperatura que agravam os sintomas das DOS [4, 27, 28].

O mesmo ocorre em relação à radiação ultravioleta, quanto maior seu valor, maior é o desconforto ocular [4], e isso explica o comportamento populacional observado de um aumento nas vendas de Descongestionante Oftálmico Simpaticomimético.

A baixa umidade relativa do ar afeta o filme lacrimal [4, 23] e agrava sintomas de DOS [28, 38], segundo as pesquisas citadas sugerem. Mas achamos uma correlação muito fraca entre esse parâmetro e as vendas de ambas as classes de colírios. Ao olharmos para três meses anteriores, através da correlação cruzada, houve um aumento na influência da umidade na venda do Descongestionante. Porém, a correlação continuou fraca. Variações mais próximas, por exemplo, diárias podem no futuro encontrar correlações positivas, confirmando essa hipótese.

Em outra pesquisa, a pressão atmosférica foi um fator que influencia a ocorrência de DOS [41]. As correlações encontradas com as vendas de colírios sintomáticos foram fracas. Apenas o Descongestionante chegou próximo ao limite de uma correlação moderada. Isso indica que há alguma influência, mas ela é pequena ou não foi detectada nesse intervalo de tempo mensal, amplitude de variação, discrepâncias de abrangência geográfica ou outra limitação metodológica do nosso estudo.



## DISCUSSÃO

Com relação às partículas inaláveis (PM10) e inaláveis finas (PM2.5), também encontramos correlações fracas. Há diferentes pesquisas com diferentes resultados. Em uma delas, tanto as PM10 quanto as PM2.5 não foram associadas às DOS [42], o autor sugere que, provavelmente, isso ocorre devido à complexidade das fontes desses poluentes. Diferentemente, outra pesquisa aponta que somente as PM10 não foram associadas às DOS [43], mas tal estudo possui limitações como as PM2.5 não terem sido incluídas e casos de DOS reportados através de questionários preenchidos pelos próprios pacientes ao invés de passarem por um exame clínico. O contrário diz outra pesquisa, onde as PM2.5 são menos prováveis de causar impacto direto na secreção de lágrimas [5]. Por fim, mais um estudo sobre PM10 e M2.5 achou outros resultados, onde ambos tiveram impacto nas DOS [39]. Porém, como o sugeridos pelos autores, as partículas inaláveis são bastante heterogêneas, podendo ser constituídas de carbono, sulfato, nitrato, metais pesados e hidrocarbonetos poliaromáticos, o que limitaria a capacidade de determinar os efeitos dessas partículas inaláveis em um organismo vivo.

As diferenças entre resultados nos resultados e correlações entre DOS, DSO e material particulado ocorrem por causa de diversos fatores já mencionados, como diferenças entre localidades, intervalos e métodos de coleta, amplitude de variações e análise dos resultados. Provavelmente, há alguma atuação de covariáveis. Por exemplo, as partículas inaláveis e inaláveis finas possuem correlação negativa com a temperatura do ar e a radiação ultravioleta. Essas análises mais complexas, que requerem modelos mais sofisticados (ex: um modelo multivariado para séries temporais chamado VAR - Vector AutoRegression), serão feitas para a publicação de um paper.

Quanto às buscas no Google, apenas os termos terçol e olho vermelho apresentaram correlação moderada com as vendas de Lágrima Artificial e Lubrificante Ocular. Existem pesquisas que utilizaram as buscas para tentar identificar epidemia de conjuntivite através do Google [34] e outra para tentar prever a ocorrência sazonal de influenza [35], mas nenhuma pesquisa sobre DOS, meio ambiente e buscas do Google. Apesar de essas pesquisas sugerirem que o acompanhamento das tendências de busca no Google foi capaz de antecipar epidemias de conjuntivite, entre outras doenças, é possível que os termos selecionados aqui ou a população acompanhada nesse estudo não foram capazes

de se correlacionar fortemente com variações em parâmetros ambientais ou de induzir desconforto na frequência e intensidade a serem detectados por esse trabalho.

O presente estudo abrange uma região do estado de São Paulo, e tem como limitantes não considerar outras possíveis medidas que pessoas ou grupos possam tomar diante de desconforto ocular, da mesma forma não confirma que as motivações para esse aumento foram desconforto ocular ou suas manifestações mais comuns, como olho seco e doença da superfície ocular. Ainda como limitação, temos que ao tratar de DSO e DOS, dois problemas que são crônicos em grande parte dos pacientes, as respostas imediatas de buscar informações no Google diante de variações climáticas ou de poluição ou de fazer a compra de um colírio sintomático não ocorram, como seria esperado em caso de uma doença aguda e inesperada. Por último, a limitação de monitoria em intervalos mensais e de considerar parâmetros ambientais de ambiente externo não permite especificar correlações em intervalos menores e em resposta a adversidades ambientais de lugares fechados como edifícios e ambientes refrigerados.

**Conclusão**

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos até agora nos permitem observar uma relação entre os diferentes parâmetros ambientais na região metropolitana da cidade de São Paulo, as vendas de colírios e os termos de buscas no Google, ao longo dos quatro anos no estado de SP todo. A correlação entre a concentração de ozônio, da temperatura do ar e dos raios ultravioleta, com as vendas de Descongestionantes Oftálmicos Simpaticomiméticos foi moderada. Também foi moderada a correlação entre as Lágrimas Artificiais e Lubrificantes Oculares em relação ao ozônio. Ainda sobre essa classe de colírio, há correlações moderadas entre as vendas quando este se correlaciona com os termos de busca terçol e olho vermelho. Quanto às demais correlações entre parâmetros ambientais, vendas de colírios e termos de buscas no Google, as correlações foram fracas.

Esses achados permitem concluir que existem relações entre as DOS e DSO e parâmetros de clima e poluição do meio ambiente. As vendas de colírios sintomáticos para amenizar a DSO e DOS se correlacionam e servem como monitor de mudanças no clima; os dados de buscas no Google sobre DOS e DSO e se relacionam com vendas de colírios e com alterações de parâmetros ambientais.

## Referências

## 7 REFERÊNCIAS

1. Miljanović, B., et al., *IMPACT OF DRY EYE SYNDROME ON VISION-RELATED QUALITY OF LIFE*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 409-15.
2. Stapleton, F., et al., *TFOS DEWS II Epidemiology Report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 334-365.
3. Dana, R., et al., *Estimated Prevalence and Incidence of Dry Eye Disease Based on Coding Analysis of a Large, All-age United States Health Care System*. Am J Ophthalmol, 2019. **Volume 202**: p. Pages 47-54.
4. Alves, M., et al., *Is dry eye an environmental disease?* Arq Bras Oftalmol, 2014. **77**(3): p. 193-200.
5. Jung, S.J., J.S. Mehta, and L. Tong, *Effects of environment pollution on the ocular surface*. Ocul Surf, 2018. **16**(2): p. 198-205.
6. Moore, Q.L., C.S. De Paiva, and S.C. Pflugfelder, *Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease*. Am J Ophthalmol, 2015. **160**(1): p. 135-42 e1.
7. Tomlinson, A., L.C. Madden, and P.A. Simmons, *Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress*. Curr Eye Res, 2013. **38**(2): p. 229-36.
8. Alves, M., et al., *Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e97921.
9. Teson, M., et al., *Influence of Climate on Clinical Diagnostic Dry Eye Tests: Pilot Study*. Optom Vis Sci, 2015. **92**(9): p. e284-9.
10. Alves, M., A.C. Dias, and E.M. Rocha, *Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects*. Ocul Surf, 2008. **6**(1): p. 44-51.
11. Gipson, I.K., *Age-Related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013. **54**(14).
12. Costello, A., et al., *Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission*. Lancet, 2009. **373**(9676): p. 1693-733.
13. Frumkin, H. and A. Haines, *Global Environmental Change and Noncommunicable Disease Risks*. Annu Rev Public Health, 2019. **40**: p. 261-282.

## REFERÊNCIAS

14. Haines, A. and K. Ebi, *The Imperative for Climate Action to Protect Health*. N Engl J Med, 2019. **380**(3): p. 263-273.
15. Haines, A., et al., *Climate change and human health: impacts, vulnerability and public health*. Public Health, 2006. **120**(7): p. 585-96.
16. McMichael, A.J., *Globalization, climate change, and human health*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1335-43.
17. McMichael, A.J., et al., *Food, livestock production, energy, climate change, and health*. Lancet, 2007. **370**(9594): p. 1253-63.
18. McMichael, A.J., R.E. Woodruff, and S. Hales, *Climate change and human health: present and future risks*. Lancet, 2006. **367**(9513): p. 859-69.
19. Patz, J.A., et al., *Impact of regional climate change on human health*. Nature, 2005. **438**(7066): p. 310-7.
20. Solomon, C.G. and R.C. LaRocque, *Climate Change - A Health Emergency*. N Engl J Med, 2019. **380**(3): p. 209-211.
21. Bron, A.J., et al., *TFOS DEWS II pathophysiology report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 438-510.
22. Novack, G.D., et al., *TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 629-649.
23. Abusharha, A.A. and E.I. Pearce, *The effect of low humidity on the human tear film*. Cornea, 2013. **32**(4): p. 429-34.
24. Bielory, L., K. Lyons, and R. Goldberg, *Climate change and allergic disease*. Curr Allergy Asthma Rep, 2012. **12**(6): p. 485-94.
25. Chen, Y., et al., *Effect of desiccating environmental stress versus systemic muscarinic AChR blockade on dry eye immunopathogenesis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(4): p. 2457-64.
26. De Paiva, C.S., et al., *Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(6): p. 2553-60.
27. Dermer, H., et al., *Impact of seasonal variation in meteorological conditions on dry eye severity*. Clin Ophthalmol, 2018. **12**: p. 2471-2481.
28. Gayton, J.L., *Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease*, in *Clin Ophthalmol*. 2009. p. 405-12.
29. Kumar, N., et al., *Seasonal Variation in Dry Eye*. Ophthalmology, 2015. **122**(8): p. 1727-9.

## REFERÊNCIAS

30. Leonardi, A. and B. Lanier, *Urban eye allergy syndrome: a new clinical entity?* Curr Med Res Opin, 2008. **24**(8): p. 2295-302.
31. Novaes, P., et al., *The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface.* Environ Res, 2010. **110**(4): p. 372-4.
32. Gogia, R., S.P. Richer, and R.C. Rose, *Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants.* Curr Eye Res, 1998. **17**(3): p. 257-63.
33. Mergler, S., et al., *Thermosensitive transient receptor potential channels in human corneal epithelial cells.* J Cell Physiol, 2011. **226**(7): p. 1828-42.
34. Deiner, M.S., et al., *Google Searches and Detection of Conjunctivitis Epidemics Worldwide.* Ophthalmology, 2019. **126**(9): p. 1219-1229.
35. Zhang, Y., et al., *Using Google Trends and ambient temperature to predict seasonal influenza outbreaks.* Environ Int, 2018. **117**: p. 284-291.
36. Ibrahim, M.M., et al., *A new method to predict the epidemiology of fungal keratitis by monitoring the sales distribution of antifungal eye drops in Brazil.* PLoS One, 2012. **7**(3): p. e33775.
37. Schober, P., C. Boer, and L.A. Schwarte, *Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation.* Anesth Analg, 2018. **126**(5): p. 1763-1768.
38. Sung Ha, H., et al., *Potential Importance of Ozone in the Association Between Outdoor Air Pollution and Dry Eye Disease in South Korea.* JAMA Ophthalmology, 2021. **134**(5): p. 503-510.
39. Y, K., et al., *Different adverse effects of air pollutants on dry eye disease: Ozone, PM 2.5, and PM 10.* Environmental pollution (Barking, Essex : 1987), 2020. **265**(Pt B).
40. Dh, et al., *Short-Term Effects of Ground-Level Ozone in Patients With Dry Eye Disease: A Prospective Clinical Study.* Cornea, 2019. **38**(12).
41. Galor, A., et al., *Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population.* Ophthalmology, 2014. **121**(4): p. 972-3.
42. Zhong, J.Y., et al., *Association between Dry Eye Disease, Air Pollution and Weather Changes in Taiwan.* Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(10).
43. SH, H., et al., *Potential Importance of Ozone in the Association Between Outdoor Air Pollution and Dry Eye Disease in South Korea.* JAMA ophthalmology, 2016. **134**(5).