



**Giuseppe Giannaccare, Massimiliano Borselli, Rosa Macrì, Costanza Rossi,  
Luca Bifezzi, Vincenzo Scorcìa**

*Dipartimento di Oftalmologia, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia"*

# Dispositivi terapeutici per la sindrome dell'occhio secco

**Abstract:** La sindrome dell'occhio secco (DED) è una condizione cronica multifattoriale caratterizzata da una vasta gamma di sintomi che possono influenzare le attività quotidiane e la qualità della vita del paziente. L'evoluzione tecnologica in questo campo ha permesso l'introduzione di terapie assistite da dispositivi che mirano a favorire la riduzione dei sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Tra le terapie assistite da dispositivo per il trattamento dell'occhio secco, i dispositivi di riscaldamento delle palpebre e i dispositivi di massaggio sono diventati sempre più popolari. Altri dispositivi assistiti includono utilizzo di luce pulsata o impulsi elettrici controllati. L'uso di dispositivi assistiti rappresenta un'opzione promettente per i pazienti affetti da occhio secco, poiché questi trattamenti offrono una soluzione non invasiva e possono essere utilizzati anche a lungo termine. In sintesi, i dispositivi assistiti rappresentano una nuova frontiera nel trattamento dell'occhio secco per determinare la terapia più adatta alle esigenze individuali dei pazienti.

**Keywords:** DED: sindrome dell'occhio secco; TMH: altezza del menisco lacrimale; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale; LLT: spessore dello strato lipidico; NIBUT: tempo di rottura non invasivo del film lacrimale; MG: ghiandole di Meibomio; MGD: disfunzione delle ghiandole di Meibomio; IPL: luce pulsata intensa.

## Introduzione

Secondo il rapporto TFOS DEWS II, la sindrome dell'occhio secco è definita come una "malattia della superficie oculare caratterizzata da una perdita di omeostasi del film lacrimale" [1, 2]. Tale definizione sottolinea i disordini principali del DED: instabilità del film lacrimale, infiammazione, il discomfort oculare, annebbiamento visivo, epiteliopatia [3]. Diversi fattori di rischio sono stati associati al DED, tra cui fattori individuali, patologie sistemiche, fattori ambientali, utilizzo di farmaci topici e sistemici e fattori intrinseci oculari. La prevalenza oscilla tra il 5% e il 50% della popolazione; tra gli adulti di

età superiore ai 40 anni si arriva fino al 75% [4,5]. Il DED può essere classificato in due categorie principali: evaporativo e iposecretivo. Quest'ultimo può essere ulteriormente diviso in DED correlato a sindrome di Sjogren e DED non correlato a sindrome di Sjogren [6]. La diagnosi di DED si basa sulla presenza di sintomi soggettivi, inclusi disturbi visivi, alterazioni del film lacrimale e danni all'epitelio corneale. All'esame con lampada a fessura risultano molto indicativi parametri come l'altezza del menisco lacrimale (TMH), il tempo di rottura del film lacrimale (TBUT) con colorazione con fluoresceina e l'esame delle ghiandole di Meibomio (MG) con

filtro rosso. Una grande varietà di test diagnostici implementa le indagini tra cui questionari come Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, test di Schirmer ed esami del tono palpebrale.

La prima linea di trattamento consiste nella correzione delle abitudini del paziente e la dieta, la sospensione di terapia sistemica o topica che possono influire sulla qualità e quantità del film lacrimale. La pietra miliare del trattamento del DED si basa sull'utilizzo di sostituti lacrimali. La seconda fase è necessaria se il primo passaggio fallisce e i sintomi segnalati dal paziente e i segni rilevati dall'oftalmologo non variano. Possono essere prescritti sostituti lacrimali privi di conservanti, occlusione temporanea dei punti lacrimali, occhiali protettivi, applicazione di unguenti e, in aggiunta, trattamenti con calore, energia meccanica e luce pulsata che favoriscono l'evacuazione del meibo [1,2]. In generale, i pazienti con malattia moderata-severa possono beneficiare di una combinazione di terapie mirate a migliorare la stabilità e la qualità del film lacrimale, ridurre l'infiammazione e aumentare la produzione di lacrime [3,4]. Nel caso di malattia grave o non responsiva alle terapie di prima e seconda linea, la terza linea prevede farmaci topici come corticosteroidi, antibiotici, secretagoghi, immunomodulatori non glucocorticoidi (ciclosporina e tacrolimus), antagonisti del LFA-1 (lifetegrast) e antibiotici macrolidi o tetracicline per via orale. Se anche questa terza fase di trattamento fallisce, si può procedere con l'utilizzo di secretagoghi orali, colliri a base di siero autologo/allogenico, lenti a contatto rigide e morbide. Nei casi più gravi di DED associata a complicanze, si può ricorrere alla quarta linea di trattamento che prevede l'applicazione di corticosteroidi topici per una durata più lunga, innesti di membrana amniotica, occlusione chirurgica dei punti lacrimali, tarsorrafia, trapianto di ghiandole lacrimali [8,9].

Tuttavia, è importante sapere che la scelta del trattamento deve essere personalizzata in base alle esigenze individuali del paziente e alla gravità della malattia. [5,6]. In sintesi, la gestione della sindrome dell'occhio secco richiede un approccio integrato e personalizzato. L'uso di misure valide di segni e sintomi della malattia può aiutare a monitorare la progressione della malattia e a identificare le opzioni terapeutiche appropriate per i pazienti [7,9,10].

## **Metodi**

La ricerca bibliografica condotta per la stesura di questa revisione della letteratura è stata effettuata utilizzando articoli pubblicati su PubMed fino a febbraio 2023. Le parole chiave della ricerca sono state: Dry eye disease, Device based therapies, Eyelid warming devices, Eyelid massaging devices, Massaging-Light-based Devices, Light-Based devices, Electrotherapy with Quantum Molecular Resonance. Sono stati inclusi gli studi pertinenti che riportavano i dati richiesti per questa revisione. I criteri di inclusione per la scelta degli articoli prevedevano: descrizione del dispositivo, le indicazioni cliniche, le controindicazioni e il meccanismo d'azione.

## **Dispositivi per l'occhio secco**

Diversi trattamenti basati su dispositivi sono attualmente disponibili per il trattamento di DED e disfunzione delle ghiandole di Meibomio. Queste terapie possono essere classificabili in base al meccanismo d'azione.

### **1. Dispositivi per il riscaldamento delle palpebre**

#### **1.1 - TearCare (Sight Sciences, Inc, Menlo Park, CA)**

Il sistema TearCare è un dispositivo progettato per conformarsi esternamente alle palpebre for-

nendo calore controllato e misurato.

La durata del trattamento è di 15 minuti nei quali la temperatura aumenta gradualmente fino a raggiungere 45°C sulla superficie esterna delle 4 palpebre. Mantenere tale temperatura assicura la fusione del meibo, che avviene a 41°C all'interno delle MG.

Dopo il trattamento termico è indicato evacuare ulteriormente le MG manualmente sotto visualizzazione diretta utilizzando lenti chirurgiche o il biomicroscopio con fessura [12]. È stato dimostrato che migliora parametri come il TBUT, il punteggio dell'OSDI e il punteggio del questionario SPEED fra tutti [13].

### 1.2 - Mibo-Thermoflo (Mibo Medical group)

Il sistema Mibo-Thermoflo è un dispositivo terapeutico che utilizza il calore come meccanismo d'azione per massimizzare la liquefazione e la secrezione del meibo al fine di migliorare la qualità del film lacrimale.

Questo dispositivo è costituito da un piccolo

computer integrato da una sonda portatile che applica il calore tramite un processo termo-elettrico. Viene applicata una piastra d'argento sulla palpebra che raggiunge la temperatura costante di 42°C.

Durante la procedura, una soluzione gel di ultrasuoni viene applicata sulla sonda portatile, che viene utilizzata per massaggiare delicatamente le palpebre esterne per 8-12 min.

Il protocollo di trattamento consigliato prevede tre sessioni, ciascuna a distanza di due settimane [5]. Alcuni studi dimostrano un miglioramento significativo del TBUT, dell'osmolarità, del punteggio SPEED e dell'OSDI dopo 4 mesi di trattamento [15].

### 1.3 - EyeXpress

Questo dispositivo è costituito da occhiali che vengono applicati con l'interposizione di un gel alla palpebra superiore e inferiore garantendo calore continuo e aumentando così l'espulsione del meibo [16].



Figura 1 - Dispositivo EyeXpress composto da sistema di generatore di calore con doppio monitor dei parametri per entrambi gli occhi e occhiali terapeutici.

## 2. Dispositivi per il riscaldamento e il massaggio delle palpebre

### 2.1 - LipiFlow Thermal Pulsation System (TearScience, Johnson&Johnson, Morrisville, NC)

Il Meibomian Thermal Pulsation LipiFlow® applica calore fino a 42,5°C su entrambe le superfici interne della palpebra, isolando l'occhio dal calore. Viene applicata una pressione pulsante alle palpebre esterne attraverso una vescica gonfiabile. Questa temperatura favorisce l'ostruzione ghiandolare facilitando efficacemente l'escrezione del meibo. Allo stesso tempo, la

temperatura non causa danni termici e la pressione costante comprime le MG promuovendo la fuoriuscita del meibo, inducendo meno fastidio rispetto alla tecnica di estrazione manuale [17-21]. LipiFlow si è dimostrato efficace anche nei pazienti con sindrome di Sjögren, pazienti con malattia della superficie oculare a seguito di chirurgia refrattiva e pazienti con fastidio cronico delle lenti a contatto. Confrontando l'efficacia di LipiFlow con impacchi caldi e igiene delle palpebre, è stato riportato un miglioramento dei sintomi, della secrezione di MG e del TBUT [19-22]. il LipiFlow® potrebbe non essere efficace in caso di gravi ostruzioni ghiandolari.

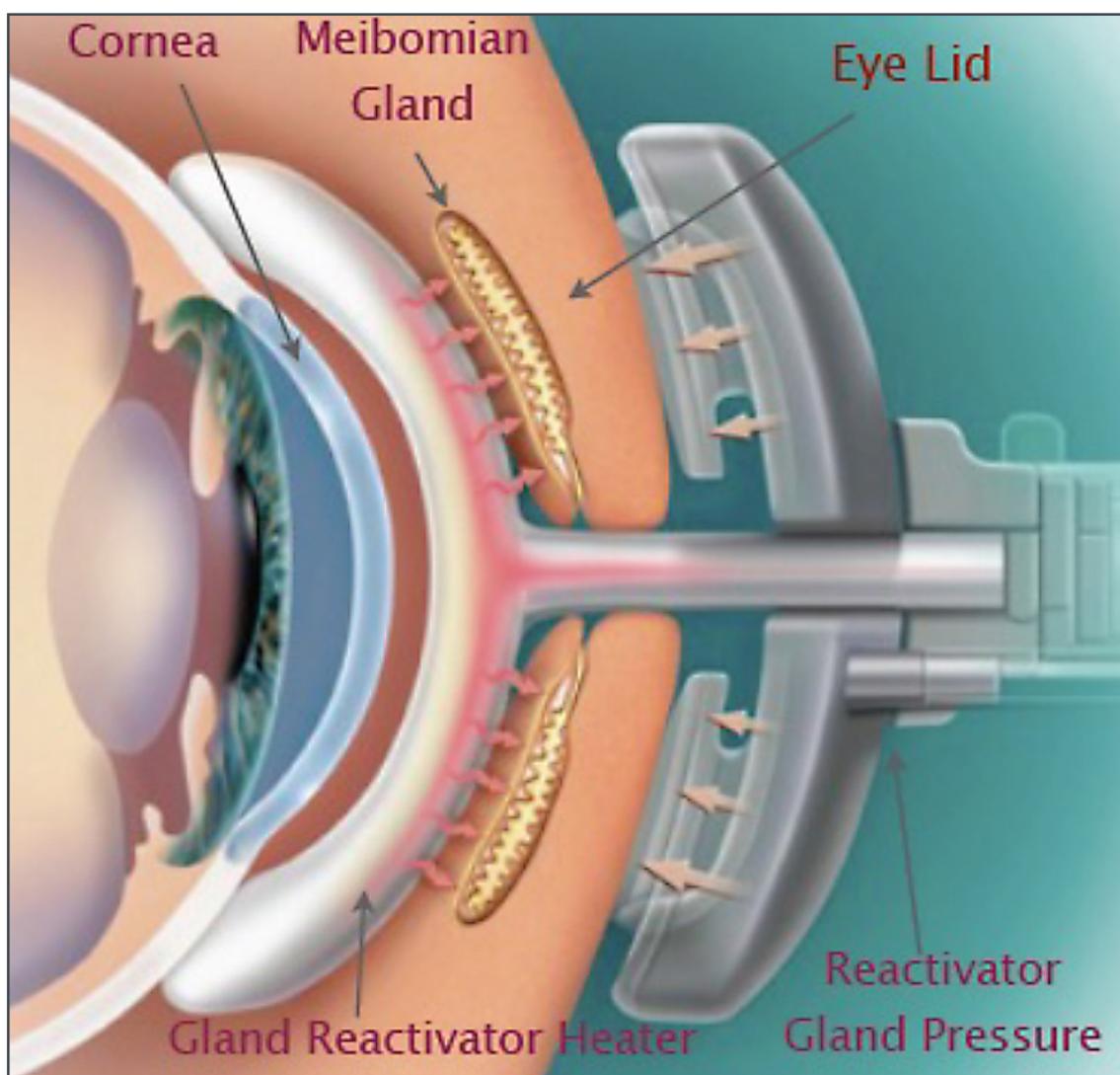


Figura 2 - Dispositivo medico LipiFlow® induce una stimolazione meccanica delle palpebre esterne contemporaneamente al rilascio di calore sulla superficie interna delle palpebre.



Figura 3 - Dispositivo Activa composto da display per il controllo dei parametri e da occhiali con modulo di riscaldamento e massaggio.

## 2.2 - Activa (SBM Sistemi)

Questo trattamento ha una durata di 15 minuti e prevede una fase di riscaldamento controllata fino a 42°C per 5 minuti e una fase di vibrazione a 20 Hz che dura 10 minuti. L'efficacia in termini di spessore dello strato lipidico (LLT) e tempo di rottura non invasivo (NIBUT) è stata dimostrata in alcuni studi di letteratura [23].

## 3. Dispositivi basati sullo stimolo luminoso

### 3.1 - Terapia a luce pulsata intensa (Lumenis; E-Eye; Quadra Q4)

L'Intense Pulsed Light (IPL) è una tecnica che viene utilizzata in dermatologia per il trattamento dell'acne, della rosacea e di varie lesioni cutanee. Il dispositivo utilizza luce policromatica con uno spettro di lunghezza d'onda di 500-1200 nm che induce un danno termico selettivo mirando a lesioni pigmentate o vascolari [24].

La più recente applicazione di IPL in oftalmologia ha dimostrato di migliorare la stabilità del film lacrimale e i sintomi clinici dei pazienti con disfunzione delle ghiandole di Meibomio. La principale indicazione è il trattamento della MGD secca [25]. L'IPL viene applicato in diversi

punti come il viso, sotto le palpebre inferiori, partendo dal naso e terminando temporalmente. Il protocollo di trattamento prevede tre o quattro sessioni di IPL in circa quattro mesi.

La protezione degli occhi, efficace nell'attenuare la trasmissione delle lunghezze d'onda IPL, deve essere indossata anche dal terapeuta e dal paziente, per evitare potenziali danni permanenti agli occhi. Il trattamento IPL ha dimostrato un miglioramento efficace dei sintomi della secchezza oculare, del TBUT, del NITBUT, dell'osmolarità lacrimale, dell'ostruzione del dotto di Meibomio e della colorazione corneale con fluoresceina sodica [26].

Diversi studi dimostrano che l'applicazione sicura di questa procedura non ha effetti avversi a patto che gli occhi siano adeguatamente protetti [27-29].

### 3.2 Low Level Light Therapy (HEALITE II, Lutronic; MY MASK-E and LM, Espansione Marketing)

La Low-Level Light Therapy (LLLT) è una nuova tecnologia che sfrutta l'energia della luce rossa/infrarossa per il trattamento della DED e della MGD. Il meccanismo è definito come foto-bio-



Figura 4 - Dispositivo My-MASK per generazione di calore e maschera a basso livello di luce pulsata.

modulazione e migliora la produzione di ATP mitocondriale, la segnalazione cellulare e attenua lo stress ossidativo [30,31]. La terapia con LLLT utilizza un tipo di fotomodulazione, in cui la luce rossa monocromatica a bassa promuove la rigenerazione dei tessuti, gli effetti antiossidanti e riduce l'infiammazione. Uno studio osservazionale prospettico ha dimostrato che la combinazione di LLLT e IPL può ulteriormente migliorare la funzione della ghiandola lacrimale e la produzione di lacrime [32].

Uno studio condotto da Ribeiro et al. (2016) ha esaminato gli effetti della LLLT sulla sintomatologia della DED. Sono stati inclusi nello studio 30 pazienti, divisi in due gruppi: il primo gruppo ha ricevuto trattamenti di LLLT e il secondo gruppo è stato trattato con il solo uso di lacrime artificiali come terapia di controllo. Alla fine del trattamento, il gruppo che ha ricevuto LLLT ha mostrato un significativo miglioramento dei sintomi della DED, della stabilità del film lacrimale e della funzione della ghiandola lacrimale [33].

#### **4. Dispositivo basato sul massaggio delle palpebre e sulla luce**

##### **4.1 - iLux**

Systane iLux MGD è un dispositivo che induce il massaggio palpebrale attraverso pulsazioni termiche. Esso prevede una punta usa e getta per riscaldare le ghiandole di Meibomio attraverso luce LED fino al raggiungimento di una temperatura compresa tra 38°C e 42°C. Lo strumento ha dei sensori di temperatura che automaticamente spengono la luce LED se la palpebra interna supera i 44°C o quella esterna supera i 45°C [33,34]. In diversi studi ha dimostrato la non inferiorità in termini di efficacia rispetto alla tecnica LipiFlow [35].

#### **5. Elettroterapia con risonanza molecolare quantistica (qmr)**

##### **5.1 - Raxon-Eye (Resono Ophthalmic)**

Raxon-Eye produce e fornisce a livello palpebra-

le una stimolazione, attraverso campi elettrici, a alta frequenza (da 4 a 64 MHz) e bassa intensità. Sembra che questo segnale porti alla stimolazione del metabolismo e della rigenerazione naturale del tessuto biologico e delle cellule. È possibile spiegare questo effetto considerando diversi fenomeni generati dalla QMR e osservati sperimentalmente, come la deformazione meccanica della membrana cellulare e un aumento del rilascio e del metabolismo del calcio. Un recente studio in vitro su cellule stromali mesenchimali ha mostrato che la QMR è in grado di up-regolare i geni coinvolti nel rimodellamento della matrice extracellulare, nell'embriogenesi, nella guarigione delle ferite e nell'angiogenesi [36,37]. Rexion-Eye è stato impiegato con successo per trattare i pazienti con DED [15] e i pazienti con MGD [16], ma non è stato ancora testato clinicamente su pazienti con DED mista. È possibile che la QMR possa stimolare anche in questi pazienti il metabolismo e la rigenerazione naturale delle cellule, risultando nella riattivazione del tessuto lacrimale e delle ghiandole di Meibomio e nel beneficio degli annessi oculari [37].

## **6. Dispositivi per la pulizia palpebrale**

### **6.1 - NuLids (NuSight Medical)**

BlephEx (BlephEx LLC; Franklin, TN) è un dispositivo portatile provvisto di una piccola spugna rotante per la microblefaroesfoliazione (MBE). Viene usato come trattamento per la blefarite per integrare la pulizia palpebrale a domicilio. Questo dispositivo portatile fa ruotare una spugna monouso per rimuovere le secrezioni dalle ciglia e dalle palpebre. Secondo studi pubblicati, la MBE seguita da pulizie manuali delle palpebre è stata più efficace delle sole pulizie delle palpebre nel ridurre i sintomi dei pazienti e il numero di Demodex. È stato dimostrato che l'87%

dei pazienti affetti da calazio che utilizzano la MBE arriva a risoluzione clinica, rispetto a chi pratica solo l'igiene delle palpebre (44%) [40,41]. Connor et al. hanno dimostrato gli effetti positivi di BlephEx nel trattare i segni e i sintomi della sindrome dell'occhio secco. La MGD, il TBUT e l'OSDI sono migliorati sostanzialmente quattro settimane dopo il trattamento con BlephEx rispetto al basale [42,43]. Tuttavia, sono ancora necessari altri studi clinici randomizzati, mascherati e controllati con placebo per approfondire la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti rispetto ad altri trattamenti per la blefarite.

## **7. Stimolatore dell'impulso nervoso per la produzione di lacrime**

### **7.1 - ITN TrueTear (Allergan)**

L'ITN TrueTear® (TrueTear®, Allergan, Dublino, Irlanda) è un altro dispositivo portatile progettato per fornire micro-correnti elettriche alla mucosa intranasale. La forza delle micro-correnti può essere regolata dal livello 0 (nessuna stimolazione) al livello 5 (massimo) quando viene inserito nelle cavità nasali. L'ITN genera una corrente massima di 5 mA, una tensione massima di 13V AC, una larghezza di impulso massima di 300 µs e una frequenza di 30-60 Hz [44,45]. Studi riportati in letteratura hanno dimostrato un sollievo dei sintomi acuti [45] ed un miglioramento e nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren [46,47]. Nonostante i risultati promettenti riportati in letteratura, la produzione di questo dispositivo è stata interrotta nel 2020.

## **Discussione**

A causa della natura multifattoriale intrinseca e della varietà nella risposta al trattamento, la DED è una malattia cronica se non trattata adeguatamente. Non esiste un singolo approccio terapeutico che possa soddisfare tutti i pazienti per cui

il trattamento della DED prevede un approccio individualizzato. Il primo passo è l'educazione del paziente sulla natura cronica della malattia e suggerire cambiamenti dello stile di vita. Spesso risultano essere necessari: l'introduzione di integratori orali a base di acidi grassi, la riduzione/sospensione dell'uso di lenti a contatto, del tempo trascorso davanti agli schermi e dell'esposizione al sole. L'utilizzo di sostituti lacrimali specifici rappresenta il pilastro del trattamento. La MGD dovrebbe essere trattata con impacchi caldi e pulizia delle palpebre. Nel caso le prime linee terapeutiche non siano in grado di migliorare i segni e i sintomi del DED, è necessario implementare la strategia terapeutica con farmaci e/o trattamenti assistiti da dispositivi. I farmaci includono corticosteroidi, antibiotici topici o sistemici, agenti antinfiammatori come lifitegrast e ciclosporina specificamente progettati per la DED. Queste sofisticate nuove tecnologie consentono di integrare il trattamento convenzionale del DED al fine di individualizzare la terapia per i pazienti non responsivi alla prima linea. La bassa produzione e secrezione di lacrime cau-

sata dall'ipofunzione della ghiandola lacrimale è la causa comune di sindrome dell'occhio secco di tipo iposecretivo. Può verificarsi da sola o in associazione con condizioni sistemiche (ad esempio, la sindrome di Sjögren). In questi casi, la neurostimolazione lacrimale e la risonanza magnetica quantitativa potrebbero trovare indicazione per implementare il trattamento al fine di ottimizzare l'output della ghiandola. La produzione di meibo può essere alterata dall'ostruzione dei dotti ghiandolari, l'ipofunzione delle MG o dalla qualità alterata del meibo. A tal scopo, i dispositivi termici e massaggiatori, così come la luce pulsata intensa, troverebbero ampio utilizzo. Questo funziona molto bene nei pazienti che hanno una grave sindrome dell'occhio secco evaporativo con associata MGD. In conclusione, nonostante numerosi trattamenti siano stati discussi in questa revisione, ulteriori studi sono necessari per trovare nuovi trattamenti, valutare quelli esistenti in trial clinici randomizzati in modo più dettagliato e stabilire quale sottocategoria di DED possa trarre maggior beneficio da un determinato trattamento.

## REFERENCES

- [1] A. Tavakoli and J. L. Flanagan, "Dry eye disease: an (in)convenient truth," *Clin Exp Optom*, vol. 105, no. 2, pp. 222–229, 2022, doi: 10.1080/08164622.2021.1945410.
- [2] M. Labetoulle et al., "Artificial Tears: Biological Role of Their Ingredients in the Management of Dry Eye Disease," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 5, Mar. 2022, doi: 10.3390/IJMS23052434.
- [3] K. Tsubota et al., "Defining Dry Eye from a Clinical Perspective," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 23, pp. 1–24, Dec. 2020, doi: 10.3390/IJMS21239271.
- [4] P. A. Rouen and M. L. White, "Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management," *Home Healthc Now*, vol. 36, no. 2, pp. 74–83, 2018, doi: 10.1097/NHH.0000000000000652.
- [5] M. Markéta Zemanová and O. F. klinika LF MU Brno, "CZECH AND SLOVAK OPHTHALMOLOGY 2021 DRY EYES DISEASE. A REVIEW," 2020.
- [6] J. P. Craig et al., "TFOS DEWS II Definition and Classification Report," *Ocul Surf*, vol. 15, no. 3, pp. 276–283, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.JTOS.2017.05.008.
- [7] S. Ræder, P. Klyve, and T. P. Utheim, "[Dry eye disease – diagnosis and treatment]," *Tidsskr Nor Laegeforen*, vol. 139, no. 11, Aug. 2019, doi: 10.4045/TIDSSKR.18.0752.
- [8] C. Şimşek, M. Dođru, T. Kojima, and K. Tsubota, "Current Management and Treatment of Dry Eye Disease," *Turk J Ophthalmol*, vol. 48, no. 6, p. 309, Dec. 2018, doi: 10.4274/TJO.69320.
- [9] L. Jones et al., "TFOS DEWS II Management and Therapy Report," *Ocul Surf*, vol. 15, no. 3, pp. 575–628, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.JTOS.2017.05.006.

- [10] R. Mittal, S. Patel, and A. Galor, "Alternative Therapies for Dry Eye Disease," *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 32, no. 4, p. 348, Jul. 2021, doi: 10.1097/ICU.0000000000000768.
- [11] Y. S. Yoo, S. K. Park, H. S. Hwang, H. S. Kim, R. Arita, and K. S. Na, "Association of Serum Lipid Level with Meibum Biosynthesis and Meibomian Gland Dysfunction: A Review," *J Clin Med*, vol. 11, no. 14, Jul. 2022, doi: 10.3390/JCM11144010.
- [12] P. K. Gupta et al., "TearCare for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction in Adult Patients With Dry Eye Disease: A Masked Randomized Controlled Trial," *Cornea*, vol. 41, no. 4, pp. 417–426, Apr. 2022, doi: 10.1097/ICO.0000000000002837.
- [13] M. W. Beining et al., "In-office thermal systems for the treatment of dry eye disease," *Surv Ophthalmol*, vol. 67, no. 5, pp. 1405–1418, Sep. 2022, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.02.007.
- [14] S. Li et al., "Effect of a Novel Thermostatic Device on Meibomian Gland Dysfunction: A Randomized Controlled Trial in Chinese Patients," *Ophthalmol Ther*, vol. 11, no. 1, pp. 261–270, Feb. 2022, doi: 10.1007/S40123-021-00431-5.
- [15] M. M. Group. 2018 Kislán T., "New, targeted therapies for treating the root causes of dry eye disease (DED)".
- [16] "EYEXPRESS EYE HYDRATION SYSTEM, <https://www.eyecarenorth.com/eyexpress-eye-hydration-system.html>." <https://www.eyecarenorth.com/eyexpress-eye-hydration-system.html> (accessed Jan. 19, 2023).
- [17] B. Li, H. Fu, T. Liu, and M. Xu, "Comparison of the therapeutic effect of Meibomian Thermal Pulsation LipiFlow® on obstructive and hyposecretory meibomian gland dysfunction patients," *Int Ophthalmol*, vol. 40, no. 12, pp. 3469–3479, Dec. 2020, doi: 10.1007/S10792-020-01533-Y.
- [18] M. W. Beining et al., "In-office thermal systems for the treatment of dry eye disease," *Surv Ophthalmol*, vol. 67, no. 5, pp. 1405–1418, Sep. 2022, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.02.007.
- [19] C. S. Schallhorn, J. M. Schallhorn, S. Hannan, and S. C. Schallhorn, "Effectiveness of an Eyelid Thermal Pulsation Procedure to Treat Recalcitrant Dry Eye Symptoms After Laser Vision Correction," *J Refract Surg*, vol. 33, no. 1, pp. 30–36, Jan. 2017, doi: 10.3928/1081597X-20161006-05.
- [20] A. T. Epitropoulos, K. Goslin, R. Bedi, and C. A. Blackie, "Meibomian gland dysfunction patients with novel Sjögren's syndrome biomarkers benefit significantly from a single vectored thermal pulsation procedure: a retrospective analysis," *Clin Ophthalmol*, vol. 11, pp. 701–706, Apr. 2017, doi: 10.2147/OPHT.S119926.
- [21] A. Novo-Diez et al., "Effect of a single vectored thermal pulsation treatment of Meibomian gland dysfunction patients under controlled environmental conditions," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/S41598-022-20994-Y.
- [22] Y. Zhao et al., "Evaluation of Monocular Treatment for Meibomian Gland Dysfunction with an Automated Thermodynamic System in Elderly Chinese Patients: A Contralateral Eye Study," *J Ophthalmol*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/9640643.
- [23] L. Vigo, M. Pellegrini, S. D'Angelo, F. Carones, V. Scorcia, and G. Giannaccare, "Effects of Serial Sessions of Activa Mask for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction," *Ophthalmol Ther*, vol. 12, no. 1, Feb. 2023, doi: 10.1007/S40123-022-00604-W.
- [24] G. Giannaccare, L. Taroni, C. Senni, and V. Scorcia, "Intense Pulsed Light Therapy In The Treatment Of Meibomian Gland Dysfunction: Current Perspectives," *Clin Optom (Auckl)*, vol. 11, pp. 113–126, 2019, doi: 10.2147/OPTO.S217639.
- [25] Y. W. 1 Shi Yan 1, "Efficacy and safety of Intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial".
- [26] S. Cote et al., "Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2020, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013559.
- [27] X. Jiang et al., "Evaluation of the Safety and Effectiveness of Intense Pulsed Light in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction," *J Ophthalmol*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/1910694.
- [28] B. Rong et al., "Intense Pulsed Light Applied Directly on Eyelids Combined with Meibomian Gland Expression to Treat Meibomian Gland Dysfunction," *Photomed Laser Surg*, vol. 36, no. 6, pp. 326–332, Jun. 2018, doi: 10.1089/PHO.2017.4402.
- [29] D. Li, S. bin Lin, and B. Cheng, "Intense Pulsed Light Treatment for Meibomian Gland Dysfunction in Skin Types III/IV," *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, vol. 37, no. 2, pp. 70–76, Feb. 2019, doi: 10.1089/PHOTOB.2018.4509.
- [30] G. E. Glass, "Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy," *Aesthet Surg J*, vol. 41, no. 6, pp. 723–738, Jun. 2021, doi: 10.1093/ASJ/SJAB025.
- [31] S. V. 2, M. P. 3 4 5, M. B. 2, G. C. S. 2, A. T. 2, R. P. 2, A. S. O. 6, A. C. 2 Giuseppe Giannaccare 1, "Serial Sessions of a Novel Low-Level Light Therapy Device for Home Treatment of Dry Eye Disease".
- [32] J. H. Marques et al., "Low-Level Light Therapy in Association with Intense Pulsed Light for Meibomian Gland Dysfunction," *Clin Ophthalmol*, vol. 16, pp. 4003–4010, Dec. 2022, doi: 10.2147/OPHT.S384360.
- [33] Giannaccare G, Pellegrini M, Carnovale Scalzo G, Borselli M, Ceravolo D, Scorcia V. Low-Level Light Therapy Versus Intense Pulsed Light for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction: Preliminary Results From a Prospective Randomized Comparative Study. *Cornea*. 2023 Feb 1;42(2):141-144. doi: 10.1097/ICO.0000000000002997. Epub 2022 Feb 2. PMID: 36582033.

- [34] G. Wesley et al., "Systane iLux Thermal Pulsation System in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction: A Post-Hoc Analysis of a 12-Month, Randomized, Multicenter Study," *Clin Ophthalmol*, vol. 16, pp. 3631–3640, 2022, doi: 10.2147/OPHT.S379484.
- [35] G. Wesley et al., "Comparison of Two Thermal Pulsation Systems in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction: A Randomized, Multicenter Study," *Optometry and Vision Science*, vol. 99, no. 4, pp. 323–332, Apr. 2022, doi: 10.1097/OPX.0000000000001892.
- [36] A. Trivli, E. Karmiris, G. Dalianis, A. Ruggeri, and C. Terzidou, "Evaluating the efficacy of Quantum Molecular Resonance (QMR) electrotherapy in mixed-type dry eye patients," *J Optom*, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.OPTOM.2022.06.003.
- [37] M. Fracalvieri, M. Salomone, C. di Santo, E. Ruka, U. Morozzo, and S. Bruschi, "Quantum molecular resonance technology in hard-to-heal extremity wounds: histological and clinical results," *Int Wound J*, vol. 14, no. 6, pp. 1313–1322, Dec. 2017, doi: 10.1111/IWJ.12805.
- [38] M. and C. M. M. F. Johnatan Solomon, "Slowing the progression of ded".
- [39] "Dry Eye & Blepharitis Device, Eyelid Cleaning Nulids <https://www.nulids.com/>".
- [40] "Role of Blepharoexfolation in Demodex Blepharitis: a Randomized Comparative study".
- [41] Zhu D, Gupta RR, Stein RL, Quintero J, Morcos MM, Link TJ, Perry HD. Randomized Prospective Evaluation of Microblepharoexfoliation BlephEx as Adjunctive Therapy in the Treatment of Chalazia. *Cornea*. 2023 Feb 1;42(2):172-175. doi: 10.1097/ICO.0000000000003090. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35867627; PMCID: PMC9797196.
- [42] C. G. Connor, C. Choat, S. Narayanan, K. Kyser, B. Rosenberg, and D. Mulder, "Clinical Effectiveness of Lid Debridement with BlephEx Treatment," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 56, no. 7, p. 4440, Jun. 2015.
- [43] C. G. Connor, S. Narayanan, and W. Miller, "Reduction in inflammatory marker matrix metalloproteinase-9 following lid debridement with BlephEx," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 58, no. 8, p. 498, Jun. 2017.
- [44] N. Pondelis, G. M. Dieckmann, A. Jamali, P. Kataguir, M. Senchyna, and P. Hamrah, "Infrared meibography allows detection of dimensional changes in meibomian glands following intranasal neurostimulation," *Ocul Surf*, vol. 18, no. 3, pp. 511–516, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.JTOS.2020.03.003.
- [45] G. R. Pattar et al., "Symptom improvement in dry eye subjects following intranasal tear neurostimulation: Results of two studies utilizing a controlled adverse environment," *Ocular Surface*, vol. 18, no. 2, pp. 249–257, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.JTOS.2019.09.006.
- [46] J. D. Sheppard et al., "Characterization of tear production in subjects with dry eye disease during intranasal tear neurostimulation: Results from two pivotal clinical trials," *Ocular Surface*, vol. 17, no. 1, pp. 142–150, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.JTOS.2018.11.009.
- [47] J. Lilley et al., "Efficacy of an Intranasal Tear Neurostimulator in Sjögren Syndrome Patients," *Clin Ophthalmol*, vol. 15, pp. 4291–4296, 2021, doi: 10.2147/OPHT.S312108.