

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOESTESIA CORNEANA,
OLHO SECO E OUTROS FATORES EM
PORTADORES DE DIABETES MELITO TIPO 2**

DANIEL FRIDMAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOESTESIA CORNEANA,
OLHO SECO E OUTROS FATORES EM
PORTADORES DE DIABETES MELITO TIPO 2**

DANIEL FRIDMAN

Orientador: Prof. Dr. Jacó Lavinsky

Co-orientador: Prof. Dr. Rogério Friedman

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para a obtenção do Título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2002

F898a Fridman, Daniel

Associação entre hipoestesia corneana, olho seco e outros fatores em portadores de diabetes melito tipo 2 / Daniel Fridman ; orient. Jacó Lavinsky ; co-orient. Rogério Friedman. – 2004.

126 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2002.

1. Diabetes mellitus tipo II 2. Síndromes do olho seco 3. Lágrimas 4. Síndrome de Sjogren 5. Hipestesia 6. Córnea 7. Glândulas meibomianas I. Lavinsky, Jacó II. Friedman, Rogério III. Título.

NLM: WK 810

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*“No fim, tudo dá certo. Se não deu,
é porque ainda não chegou o fim!”*

Fernando Sabino

DEDICATÓRIAS

a meus pais Renate e Ossias, exemplos de profissionais e meus principais professores e amigos, a quem dedico, em especial, esse trabalho;

ao mano Sander, pelo exemplo de dedicação profissional e pela orientação e carinho permanentes;

ao mano Juquinha, pelo companheirismo, simplicidade e inteligência;

a minha amada Adriana, pela imensa paciência e compreensão, especialmente, nesses últimos dois anos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

*ao Professor **Jacó Lavinsky**, pela confiança, apoio e incentivo, desde meus primeiros dias como estagiário do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Meus profundos agradecimentos por suas intervenções durante a realização desta tese e, sobretudo, por sua constante influência positiva em minha formação na área da Oftalmologia.*

*ao Professor **Rogério Friedman**, por sua humildade, sabedoria, generosidade e pela orientação descontraída, amigável e competente em aspectos cruciais deste estudo.*

AGRADECIMENTOS

Seria impossível nomear todos aqueles que contribuíram de alguma maneira para a realização deste estudo. No entanto, alguns agradecimentos não devem ser omitidos:

- ao Professor **Jorge Luiz Gross**, por seu exemplo de competência científica e profissional;
- ao Professor **Mauro Czepielewski**, por seus comentários e sugestões muito úteis no âmbito da apresentação deste trabalho;
- aos Professores **Mário Wagner**, **Vânia Naomi Hirataka**, e ao Dr. **Markus Bredemeier** pela inestimável orientação na análise estatística;
- à Professora **Suzana Wolfchuck**, pelo apoio, incentivo, e pelo exemplo de profissional;
- à Farmacêutica/Bioquímica **Jóiza Lins Camargo**, por sua gentil colaboração no fornecimento de informações referentes aos exames laboratoriais realizados durante nosso estudo;
- à Enfermeira **Suzana Scain**, pelo carinho e apoio no encaminhamento de pacientes;
- à Sra. **Indara Saccilotto**, por sua gentileza e por seu papel fundamental na obtenção de recursos junto ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA (FIPE), sem o qual, a realização deste estudo seria pouco viável;

- à Professora **Renate Fridman**, por sua ajuda nas inúmeras revisões e nas traduções necessárias do alemão e para o inglês;
- à Psicóloga **Adriana Alfama Reverbel**, por sua colaboração nas fases de coleta de dados e de revisão do trabalho;
- à Acadêmica **Michele Magagnin Freitag**, da Faculdade de Medicina da PUCRS, pelo interesse, dedicação, e desprendimento com que participou deste estudo;
- à Doutoranda **Fabíola Kleinert**, da Faculdade de Medicina da UFRGS, sempre disposta a auxiliar na diferentes etapas do estudo;
- ao Dr. **Álvaro Garcia Rossi**, de Santa Maria / RS, pelo auxílio com o material bibliográfico para a complementação deste estudo;
- às Secretárias **Nádia Fritzen**, **Rosimary Valente**, **Eliane Reisdorfer** e **Marta Dotto**, por sua extrema gentileza e competência no atendimento de nossas solicitações;
- aos Médicos **residentes** dos Serviços de Oftalmologia e Endocrinologia do HCPA, especialmente, aos Drs. **Rodrigo Lindenmeyer**, **Luciana Meister Dei Ricardi**, **Paula Gross**, **Fernando Procianoy**, **Andressa Stolz** e **Fernando Guershmann**, pelo interesse e apoio no encaminhamento de pacientes;
- aos Auxiliares administrativos **Walter Santos** e **Eva Mônica Gonçalves**, do Serviço de Oftalmologia do HCPA, sem os quais, seria impossível agendar os pacientes e atendê-los num período tão restrito;
- à Dra. **Maria Cristina Boelter**, querida colega, pelo apoio, orientações e companheirismo;
- à Dra. **Cecília Cassal**, grande amiga e colega, pelo incentivo e companheirismo em várias disciplinas que cursamos juntos na Pós-Graduação;
- à Psicóloga **Márcia Cantergi Fridman**, pelas sugestões na montagem do trabalho;

- ao Professor **Jacobo Melamed Catan**, pelo constante apoio, incentivo, amizade e exemplo de profissional, colega e educador;
- ao Sr. **Luiz Alberto Torres Tesche**, que, em nome das Ópticas Föernges, gentilmente cedeu, a nosso pedido, uma lupa a fim de facilitar a realização das ceratoestesiometrias
- à Farmacêutica **Rosângela Silva Correa**, que, em nome das Farmácias Ophthalmos, produziu, exclusivamente para este estudo, uma grade de diluição de fluoresceína para permitir a determinação da Taxa do Clearance Lacrimal de nossos pacientes;
- a cada um de meus incontáveis **Professores** do Colégio Israelita Brasileiro, Instituto Cultural Brasileiro Norte Americano, Curso de Engenharia Civil da Faculdade de Engenharia da UFRGS, Faculdade de Medicina da UFRGS, Programa de Residência Médica em Oftalmologia da UFRGS e do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia Nutrição e Metabologia da UFRGS, que com seu apoio, dedicação e competência, enriqueceram minha formação acadêmica;
- a cada um dos **Pacientes** que integraram nossa pesquisa, que, compreendendo a importância da sua participação neste estudo, facilitaram, de sobremaneira, a sua realização.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	13
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE ANEXOS.....	16
RESUMO	17
ABSTRACT	18
1 REVISÃO DA LITERATURA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E	
LABORATORIAL DO OLHO SECO	19
1.1 INTRODUÇÃO	19
1.2 ANATOMIA E FUNÇÕES DA LÁGRIMA.....	20
1.3 CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM OLHO SECO	21
1.4 HISTÓRIA NATURAL DOS ACHADOS EM OLHO SECO.....	23
1.5 ETIOLOGIAS E CLASSIFICAÇÕES EM OLHO SECO.....	24
1.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DO OLHO SECO	29
1.6.1 HISTÓRIA	29
1.6.2 EXAME CLÍNICO	31
1.6.2.1 Taxa de piscamento	31
1.6.2.2 Acuidade visual	31
1.6.2.3 Hiperemia conjuntival e/ou palpebral	32
1.6.2.4 Altura do menisco lacrimal	32
1.6.2.5 Aspecto do filme lacrimal.....	32

1.6.2.6 Aparência da superfície ocular	33
1.6.2.7 Avaliação das pálpebras	33
1.6.2.8 Fluorescência da superfície ocular	33
1.6.2.9 Estabilidade lacrimal.....	33
1.6.2.10 Tingimento com fluoresceína	36
1.6.2.11 Tingimento com rosa bengala	37
1.6.2.12 Tingimento com verde lissamina	40
1.6.2.13 Teste de Schirmer e suas variantes	40
1.6.2.14 Estesiometria corneana.....	44
1.6.3 TOPOGRAFIA CORNEANA.....	46
1.6.4 TESTES LABORATORIAIS.....	47
1.6.4.1 Lisozima lacrimal.....	47
1.6.4.2 Lactoferrina lacrimal (LactoPlate [®] ou Lactocard [®])	47
1.6.4.3 Osmolaridade lacrimal.....	48
1.6.4.4 Avaliação qualitativa da camada de mucina.....	49
1.6.4.5 Exames citológicos.....	50
1.6.4.6 Proteínas Lacrimais.....	51
1.6.4.7 Outras provas laboratoriais para olho seco	51
1.6.5 INTEGRAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS EXAMES	52
1.6.5.1 Insuficiência lacrimal não Sjögren	54
1.6.5.2 Síndrome de Sjögren.....	54
1.6.5.3 Disfunção das glândulas de meibômio	55
1.6.5.4 Conjuntivite tóxica	56
1.6.5.5 Conjuntivite alérgica	56
1.6.5.6 Pênfigo cicatricial	57
1.7 ASPECTOS A ENFATIZAR.....	58
1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
2 INTRODUÇÃO	72
2.1 Hipoestesia, alterações corneanas e neuropatia periférica em portadores de diabetes tipo 2	74
2.2 Aspectos do olho seco em portadores de diabetes.....	74

3. OBJETIVOS.....	76
4 PACIENTES E MÉTODOS	77
4.1 Casuística.....	77
4.2 Métodos.....	78
4.3 Roteiro da avaliação dos portadores de diabetes	81
4.4 Análise estatística	83
5 RESULTADOS.....	85
5.1 Distribuição dos portadores de diabetes e dos não-diabéticos quanto a: idade, sexo, cor e sensibilidade corneana central	85
5.2 Distribuição da amostra de portadores de diabetes tipo 2 quanto a: tempo de diabetes, hipoestesia corneana central, presença da síndrome do olho seco, retinopatia diabética, polineuropatia distal simétrica, hemoglobina glicosilada e albuminúria.....	86
5.3 Distribuição, entre os portadores de diabetes tipo 2, de: sintomas de olho seco, BUT, escores da biomicroscopia com fluoresceína e/ou rosa bengala, teste de secreção lacrimal basal, teste de Schirmer II, taxa do clearance lacrimal e índice de função lacrimal	86
5.4 Influência da DM 2 sobre a sensibilidade corneana central	87
5.5 Associação entre a sensibilidade corneana central e a ocorrência da síndrome do olho seco na amostra de portadores de DM 2	87
5.6 Associações existentes entre sensibilidade corneana central dos portadores de DM 2 e outros fatores associados	88
5.7 Associações existentes entre a síndrome do olho seco e outros fatores nos portadores de DM 2	89
6 DISCUSSÃO	91
6.1 Aspectos gerais	91
6.2 Distribuição amostral	93
6.3 Associações encontradas no estudo.....	94

7 CONCLUSÕES	97
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
TABELAS 1 a 6	104
FIGURAS 3 a 10	111
ANEXOS 1 a 4	120

LISTA DAS ABREVIATURAS

BUT	-	<i>Break up time</i> ou tempo de ruptura do filme lacrimal
DCCT	-	<i>Diabetes control and complications trial</i>
DF	-	Daniel Fridman (pesquisador principal)
DM1	-	Diabetes melito tipo 1
DM2	-	Diabetes melito tipo 2
F	-	Escore do corante fluoresceína
Fisher	-	Teste exato de Fisher
RB	-	Escore do corante rosa bengala
HbA1c	-	Hemoglobina glicosilada
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
M-W	-	Teste de Mann-Whitney para amostras independentes
n	-	Tamanho da amostra
<i>P</i>	-	Significância estatística
PIO	-	Pressão intraocular (mmHg)
RDNP	-	Retinopatia diabética não-proliferativa
RDP	-	retinopatia diabética proliferativa
RP	-	Razão de prevalências (=prevalência dos expostos / prevalência dos não-expostos)
r_s	-	Coeficiente de correlação de Spearman
TCR	-	Taxa do clearance lacrimal (<i>tear clearance rate</i>)
TFI	-	Índice de função lacrimal (<i>tear function index</i>)
χ^2	-	Teste qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela A: Classificação da síndrome do olho seco.....	28
Tabela 1: Distribuição das amostras de pacientes não-diabéticos e diabéticos de tipo 2 e medidas de associação	105
Tabela 2: Associações para o desfecho Olho seco em pacientes diabéticos tipo 2.....	106
Tabela 3: Associações para o desfecho Ceratoestesiometria em pacientes diabéticos tipo 2	107
Tabela 4: Associações para o desfecho Retinopatia diabética em portadores de diabetes tipo 2	108
Tabela 5: Associações para o desfecho Retinopatia diabética proliferativa em portadores de diabetes tipo 2	109
Tabela 6: Associações para o desfecho Polineuropatia distal simétrica em portadores de diabetes tipo 2	110

LISTA DE FIGURAS

Figura A: Mecanismos do aumento da osmolaridade lacrimal na síndrome do olho seco.....	24
Figura B: Biomicroscopia com fluoresceína	37
Figura C: Biomicroscopia com rosa bengala.....	39
Figura D: Grade de diluições da fluoresceína para o TCR.....	44
Figura 1: Estesiômetro de Cochet-Bonnet	79
Figura 2: Algoritmo para definir olho seco.....	80
Figura 3: Box-plot da sensibilidade corneana central distribuída por faixas de retinopatia	112
Figura 4: Distribuição, por faixas de idade, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central	113
Figura 5: Distribuição, por faixas de tempo de diagnóstico da diabetes, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central	114
Figura 6: Distribuição, por faixas de retinopatia, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central	115
Figura 7: Distribuição por faixas de sensibilidade corneana central dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem polineuropatia distal simétrica.....	116
Figura 8: Distribuição por faixas de idade dos portadores de diabetes tipo 2 com e sem olho seco	117
Figura 9: Distribuição, por faixas de tempo de diagnóstico da doença, dos portadores de diabetes tipo 2 com e sem olho seco.....	118
Figura 10: Distribuição do tipo de retinopatia diabética conforme a ocorrência ou não de olho seco.....	119

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Consentimento informado para portadores de DM 2	121
Anexo 2: Questionário para portadores de DM 2	122
Anexo 3: Coleta de dados para portadores de DM 2	123
Anexo 4: Consentimento informado, questionário e coleta de dados dos não portadores de DM.....	125

RESUMO

Portadores de diabetes parecem ter mais queixas de olho seco do que o resto da população. Acredita-se que isto possa estar associado a uma forma de neuropatia diabética expressa por uma redução na sensibilidade corneana desses pacientes. Nossos principais objetivos neste estudo foram avaliar a influência da diabetes melito tipo 2 na sensibilidade corneana central e verificar se há uma associação entre a sensibilidade corneana central e a síndrome do olho seco em indivíduos com a doença. Assim, 62 portadores de diabetes tipo 2 foram submetidos a um exame oftalmológico de rotina, a uma ceratoestesiometria e a testes específicos para avaliar olho seco e polineuropatia distal simétrica. Num outro grupo, 20 voluntários saudáveis tiveram seus olhos avaliados da mesma forma, exceto pela não realização dos testes específicos para disfunção lacrimal. Entre os indivíduos diabéticos avaliados, foram observados 53.2% com hipoestesia corneana, 54.2% com retinopatia diabética, 45.9% com polineuropatia distal simétrica e 51.6% com a síndrome do olho seco. Entre os principais achados, observamos associações significativas envolvendo: diabetes tipo 2 e hipoestesia corneana central, síndrome do olho seco e hipoestesia corneana central, produção lacrimal reflexa (avaliada pelo teste de Schirmer II) e sensibilidade corneana central e retinopatia diabética proliferativa e sensibilidade corneana central. Uma possível associação foi encontrada envolvendo síndrome do olho seco retinopatia diabética proliferativa. Os autores discutem os resultados obtidos e os mecanismos envolvidos.

Unitermos: Diabetes mellitus tipo II; Síndromes do olho seco; Lágrimas; Síndrome de Sjogren; Hipoestesia; Córnea; Glândulas meibomianas.

ABSTRACT

Diabetes bearers seem to have more complaints of dry eye than the rest of the population. It's believed that this fact might be associated to a kind of diabetes neuropathy which is represented by a reduction in corneal sensibility of these patients. Our main target in this study was to evaluate the influence of type 2 diabetes mellitus in central corneal sensibility and to determine if there is an association among central corneal sensibility and the dry eye syndrome in individuals suffering of this disease. Therefore, 62 type 2 diabetic patients were submitted to an ophthalmological routine examination, to corneal esthesiometry and to specific tests to evaluate dry eye and peripheral polyneuropathy. In other group, 20 healthy volunteers had their eyes evaluated in the same way, except for the non accomplishment of the specific tests for dry eye. Among the examined diabetic individuals, 53.2% had corneal hypoesthesia, 54.2% presented diabetic retinopathy, 45.9% presented peripheral polyneuropathy and 51.6% presented the dry eye syndrome. Among the main findings, we observed associations between: type 2 diabetes and central corneal hypoesthesia, dry eye syndrome and central corneal hypoesthesia, reflex tear production (evaluated by Schirmer 2 test) and central corneal esthesiometry and also between proliferative diabetic retinopathy and central corneal sensibility. A possible association was found involving dry eye syndrome and proliferative diabetic retinopathy. The authors discuss the results obtained and the involved mechanisms.

Key words: Diabetes mellitus type II; Dry eye syndromes; Tears; Sjogren's syndrome, Hypoesthesia; Cornea; Meibomian glands.

1 REVISÃO DA LITERATURA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO OLHO SECO

1.1 INTRODUÇÃO

O termo “olho seco”, hoje habitual e familiar para a disfunção do filme lacrimal, até há poucos anos era novidade e estranho, pois o significado popular e acadêmico de “secura” fazia pensar que se tratava de um olho hipotenso, esgotado, em atrofia⁽¹⁾.

Segundo vários autores, olho seco é a condição mais freqüente na prática oftalmológica^(1,2). Na Alemanha, um a cada quatro pacientes apresenta queixas de olho seco durante a consulta ao oftalmologista⁽³⁾. Outros autores afirmam que cerca de 15 a 40% da população em geral apresenta sinais de olho seco⁽⁴⁾. Mulheres e idosos são mais acometidos por esta síndrome⁽⁵⁾.

Essa condição costuma provocar queixas que variam em intensidade, desde um leve desconforto ocular até dor severa e incapacidade em manter os olhos abertos⁽⁶⁻¹⁰⁾. A morbidade associada ao olho seco se relaciona com mudanças na superfície ocular, que dão origem a um espectro de anormalidades clínicas que abrangem erosões superficiais puntiformes, filamentos corneanos, placas mucosas, defeitos epiteliais e, em casos muito severos, a úlceras de córnea e outros danos oculares, podendo até levar à perda irreparável da visão⁽⁹⁾.

Apesar do grande avanço nos conhecimentos sobre essa condição nos últimos 25 anos⁽¹¹⁾, ainda há pouco consenso entre os principais pesquisadores sobre muitos de seus aspectos essenciais, como veremos a seguir. Assim, as manifestações da condição, freqüentemente persistentes e refratárias aos tratamentos instituídos, não raramente se constituem numa grande fonte de frustração tanto para os pacientes como para seus médicos⁽¹²⁾, que têm dificuldades justificadas para a abordagem do problema.

1.2 ANATOMIA E FUNÇÕES DA LÁGRIMA

A lágrima contém ingredientes essenciais à superfície ocular, como lisozimas, eletrólitos, IgA secretora, fator de crescimento epitelial, fator de transformação do crescimento β (TGF β) e vitamina A⁽¹³⁾. Sua principal função é servir como primeira linha de defesa da superfície ocular contra agentes microbianos e tóxicos⁽¹⁴⁾. Também podemos destacar: lubrificação córneo-conjuntival, regularização da superfície corneana, transporte de O₂, CO₂ e outros produtos do metabolismo ocular⁽⁵⁾, assim como a remoção de substâncias danosas como citocinas inflamatórias, alergenos, resíduos e corpos estranhos. Qualquer desbalanço entre o suprimento lacrimal e sua evaporação pode danificar o filme lacrimal, resultando na síndrome do olho seco⁽¹⁴⁾.

Classicamente, o filme lacrimal é dividido em 3 camadas. A **camada lipídica** (0,02%)⁽²⁾, secretada pelas glândulas de Zeiss, Moll e, principalmente, pelas glândulas de meibômio, que se localizam nas pálpebras. Além de servir como barreira à evaporação, seus componentes reduzem a tensão superficial da lágrima, possibilitando mantê-la mais delgada, de modo a melhorar sua capacidade de cobertura da superfície ocular⁽¹⁵⁾. A **camada de mucina** (0,2%)⁽²⁾, produzida pelas criptas de Henle, glândulas de Manz, células epiteliais corneanas⁽¹⁶⁾ e, principalmente, pelas células caliciformes da conjuntiva, serve de interface entre a superfície ocular hidrofóbica e a camada aquosa hidrofílica do filme lacrimal. Alterações em sua concentração têm sido especialmente associadas a prejuízos na tensão superficial e na estabilidade da lágrima⁽⁸⁾. A **camada aquosa** (99,78%)⁽²⁾, produzida pelas glândulas

lacrimais acessórias de Krause e Wolfring, e, principalmente, pelas glândulas lacrimais principais é, entre as três, a mais espessa (7,5 micra) e se constitui no “corpo” da lágrima, contendo eletrólitos, proteínas e outras substâncias orgânicas⁽¹⁷⁾. Responsável pela maioria das funções atribuíveis a lágrima, deficiências na camada aquosa podem ser desastrosas ao olho. O lacrimejamento reflexo produzido pela glândula lacrimal principal, é muito mais volumoso do que a produção basal, ocorrendo, principalmente, quando a superfície ocular é submetida à irritação. A secreção lacrimal basal, relativamente constante, é produzida pelas glândulas lacrimais acessórias e, ao contrário do que ocorre na secreção reflexa, não decresce com a idade⁽¹⁸⁾. Modernamente, há uma tendência a se considerar a lágrima como composta por, apenas, duas camadas: aquosa-mucosa e lipídica⁽⁵⁾.

1.3 CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM OLHO SECO

São grandes as divergências entre os principais autores ao definirem olho seco. Arffa RC⁽¹²⁾ e Farris RL⁽¹⁹⁾, que descrevem as alterações do filme lacrimal e várias doenças do epitélio corneano, se esquivam, de apresentar um conceito para a síndrome do olho seco.

Sem estabelecer uma definição formal, Scarpi MJ refere que a síndrome do olho seco está associada a anormalidades na relação entre a produção da lágrima e a manutenção da superfície córneo-conjuntival⁽²⁰⁾.

Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ propõem que o olho seco, ou ceratoconjuntivite sicca, é um distúrbio do filme lacrimal que ocorre por uma deficiência lacrimal ou devido ao excesso em sua evaporação, que causa dano a superfície interpalpebral e é associado a sintomas de desconforto ocular. Os autores acrescentam as seguintes considerações: os danos na superfície ocular podem se estender para além da região interpalpebral, em direção a zona superior do globo; a ausência de sintomas não exclui o diagnóstico de olho seco, desde que ocorram fortes evidências baseadas em sinais de deficiência lacrimal e de dano na superfície ocular; o olho seco pode existir, mesmo não havendo evidências de danos na superfície ocular, desde que haja sintomas e

sinais evidentes de deficiência lacrimal⁽⁸⁾. Em seu relato, Fuster RF⁽²⁾ enfatiza a importância do conceito de olho seco estabelecido pelo consenso de 1995⁽⁸⁾ que, apesar de suas imperfeições, tem a simplicidade necessária para tratar de um tema confuso e vem contribuindo para colocar ordem neste vasto tema.

Gomes JAP e cols.⁽⁴⁾ definem olho seco pela ocorrência dos seguintes fenômenos: diminuição da quantidade, modificação da qualidade e/ou diminuição da estabilidade da lágrima. Embora aparentemente semelhante ao relatado por Lemp MA e cols.⁽⁸⁾, este conceito tem outras implicações, já que valoriza mais a avaliação da quantidade de lágrima, em detrimento de uma redução na importância dada aos sintomas ou aos danos na superfície ocular.

Naranjo R⁽²¹⁾ define olho seco como uma síndrome, com sinais e sintomas diretamente relacionados com a ausência ou baixa qualidade de um ou mais componentes do filme lacrimal, do que resulta uma disfunção visual e desordens do olho em si.

Stern e cols.⁽¹⁶⁾ ressaltam que a superfície ocular (córnea, conjuntiva, glândulas lacrimais acessórias e glândulas de meibômio), as glândulas lacrimais principais e as conexões neurais que as interconectam se constituem numa unidade funcional que atua em conjunto, de modo que disfunções em qualquer dessas estruturas se refletem na inadequação do volume e/ou composição lacrimal necessária à reparação de danos provocados por piscamento, microorganismos e por outras agressões a que o olho é constantemente submetido.

Segundo Murube J, a definição mais precisa para a síndrome é: “um desajuste entre a qualidade ou composição da lágrima e as necessidades da superfície ocular”. O autor sugere que talvez tenha chegado o momento de, se possível, substituir o termo “olho seco” por “disfunção lacrimal”, de modo que o olho seco, aquele verdadeiramente desprovido de filme lacrimal, seria uma variante dessa disfunção⁽¹⁾.

1.4 HISTÓRIA NATURAL DOS ACHADOS EM OLHO SECO

Enquanto os estudos em humanos demonstraram as alterações do olho seco na superfície ocular⁽²²⁻²⁴⁾, estudos recentes em modelos pré-clínicos de ceratoconjuntivite sicca permitiram que pudéssemos delinear sua história natural em 4 eventos-chave: inicialmente, a redução na produção lacrimal ou o aumento em sua evaporação leva a uma hiperosmolaridade lacrimal, elevando o teor de sódio e de outros eletrólitos na lágrima, danificando delicadas ligações intercelulares da conjuntiva⁽¹⁵⁾ (Figura A). Nesta fase inicial, o olho seco só pode ser detectado pela história e por uma medida da osmolaridade lacrimal. Na segunda fase, se evidenciam as alterações conjuntivais, com a queda na densidade de suas células caliciformes, o que pode ser identificado pelo tingimento da conjuntiva ao exame com corantes e, de um modo mais aprofundado, por exames como a citologia de impressão conjuntival. A hiperosmolaridade lacrimal possivelmente atinge, também, as glândulas de meibômio, separadas do mar lacrimal apenas pela fina parede tarso-conjuntival⁽²⁾. No terceiro momento, com a ruptura das fortes ligações (*tigh-junctions*) entre as células epiteliais da córnea, o aumento em sua descamação é denunciado pelo tingimento, neste caso, corneano. Na quarta e última fase, com a perda de glicoproteínas da superfície corneana, há uma desestabilização da interface córnea-lágrima, que é evidenciada pela redução do tempo de ruptura do filme lacrimal ou *break up time*⁽²⁵⁻²⁹⁾.

O fechamento noturno dos olhos se constitui numa excelente barreira à evaporação, permitindo que, com o sono, os olhos possam se recuperar. Com a abertura dos olhos ao despertar, a evaporação se re-inicia e a osmolaridade lacrimal volta a aumentar com o passar do dia. É por isso que os sintomas de muitos casos de olho seco tendem a piorar ao final do dia⁽³⁰⁾.

Por outro lado, inflamações palpebrais, muitas vezes coexistentes, podem interferir no padrão dos achados. Portadores de blefarite, por exemplo, tendem a apresentar maior irritação ao despertar, pois, durante o sono, as margens palpebrais inflamadas estão, por mais tempo próximas das regiões mais sensíveis do olho. A constante liberação de mediadores inflamatórios e a menor produção lacrimal⁽³¹⁾, que é característica do período noturno, em

conjunto, irritam a córnea. Ao abrir os olhos durante o despertar, as pálpebras se afastam da córnea e o fluxo lacrimal aumenta, proporcionando uma melhora dos sintomas com o passar das horas. Na meibomite crônica, detectada por Shimazaki J e cols.⁽³²⁾ em 64,6% de 147 indivíduos estudados com desconforto ocular, há uma obstrução dos orifícios meibomianos e/ou a ausência de estrutura da glândula. Nesses casos, a inflamação palpebral se associa à disfunção das glândulas de meibômio, levando a um segundo pico de sintomas no final do dia, pelo excesso de evaporação e aumento de osmolaridade resultante. Na fase final do quadro, em que a cronicidade da inflamação leva á fibrose e obliteração das glândulas de meibômio, os sintomas matinais resolvem, restando, apenas, os sintomas decorrentes do excesso de evaporação, que se intensificam com o passar do dia⁽¹⁵⁾.

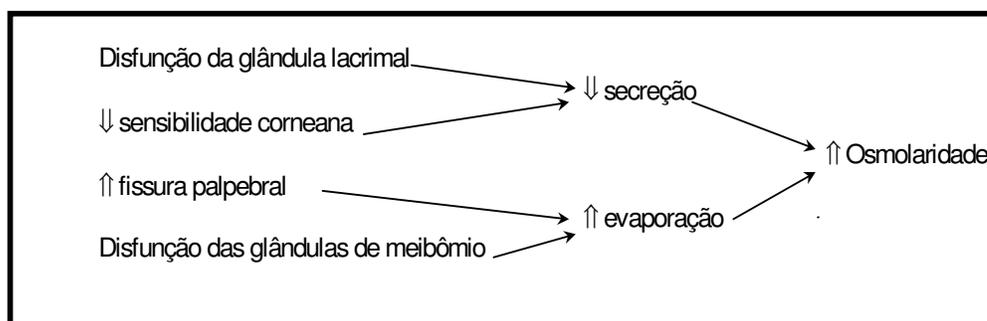


Figura A: Mecanismos do aumento da osmolaridade lacrimal na síndrome do olho seco. O diagrama acima demonstra os principais mecanismos de diminuição da secreção lacrimal e do aumento de sua evaporação, que se relacionam ao aumento da osmolaridade lacrimal. Adaptado de Gilbard JP: In:Albert DM, Jakobiek FA (eds): Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1994. p. 257-76.

1.5 ETIOLOGIAS E CLASSIFICAÇÕES EM OLHO SECO

Há mais de duas décadas, foi proposto que o olho seco fosse classificado em deficiência aquosa, deficiência mucínica, anormalidade lipídica, anormalidades na função palpebral e epiteliopatia⁽³³⁾. Recentemente a classificação de Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ dividiu os indivíduos com olho seco em portadores de insuficiência lacrimal e de insuficiência evaporativa, com as suas diferentes subcategorias. A crescente popularidade desta classificação entre os pesquisadores da disfunção lacrimal não parece estar sendo atingida

pelas críticas feitas por alguns autores, como Danjo Y e cols.⁽³⁴⁾, de que esta confere pouca relevância as deficiências da camada mucóide do filme lacrimal.

A **aquodeficiência ou DAFL (deficiência aquosa do filme lacrimal)**, em que os testes de produção lacrimal estão alterados⁽⁴⁾, é citada por muitos como a causa mais comum de olho seco. Além da idade avançada e do sexo feminino, a DAFL pode ocorrer em diversas condições cuja investigação, sempre mandatória⁽⁵⁾, pode requerer o auxílio de uma equipe multidisciplinar.

Alguns autores têm chamado atenção para a hipótese de que a síndrome do olho seco é o resultado de complexos processos inflamatórios na superfície ocular^(16,35) que podem estar associados a quedas na taxa de androgênios circulantes, supostamente indutores do acúmulo de citocinas antiinflamatórias nas glândulas lacrimais, como o TGF- β ⁽¹⁶⁾. Outras situações associadas à indução de olho seco no sexo feminino são a menopausa (déficit de estrogênio e androgênio), aleitamento (baixos níveis de estrogênio e altos níveis de prolactina) e a gestação (altos níveis de estrogênio e prolactina)⁽¹⁾. De acordo com a classificação de Lemp MA e cols.⁽⁸⁾, o olho seco por déficit androgênico poderia ser incluído entre as deficiências lacrimais não-Sjögren secundárias (Tabela A).

Em portadores de diabetes, a existência de uma grande prevalência de achados típicos de olho seco tem sido atribuída principalmente a uma neuropatia específica⁽³⁶⁻⁴¹⁾.

O uso de anticoncepcionais orais, beta-bloqueadores, hidroclortiazida, antiarrítmicos, anti-colinérgicos, anti-histamínicos, descongestionantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino oxidase, anti-neoplásicos, anti-parkinsonianos, antidiarréicos, tiabendazol, retinóides, e de muitos outros medicamentos usuais é, também, associado à indução de deficiência lacrimal⁽¹²⁾. A esta lista pode-se acrescentar os benzodiazepínicos e especificamente, entre os anti-parkinsonianos, o biperideno (anticolinérgico)⁽¹⁾. Um estudo recente estima que em 62% dos casos de idosos com sintomas de olho seco e boca seca, os mesmos parecem ser atribuíveis à administração de certas classes de medicamentos⁽⁴²⁾. Conforme a classificação sugerida por

Lemp MA e cols.⁽⁸⁾, o olho seco associado ao uso de fármacos de administração sistêmica sem grande influência no metabolismo dos lipídios poderia ser incluído entre as deficiências lacrimais não-Sjögren secundárias (Tabela A).

A **mucodeficiência**, pouco destacada no consenso de 1995⁽⁸⁾, ocorre em muitas formas de olho seco e se associa à deficiência de células calciformes, sendo causada, principalmente, por: uso de certos medicamentos tópicos e/ou de conservantes oculares, queimaduras químicas oculares, tracoma, síndrome de Stevens-Johnson, penfigóide e deficiências de vitamina A⁽⁵⁾. O cloreto de benzalcônio, quaternário de amônia usado como conservante em muitos colírios, foi associado a uma maior evaporação lacrimal, pela destruição da camada lipídica da lágrima. Outros conservantes potencialmente tóxicos também são associados à indução de alterações lacrimais e epiteliais: timerosal (derivado do mercúrio), clorobutanol (álcool) e clorexidina (amidina)⁽⁴³⁾. Pode-se acrescentar também as alterações conjuntivais associadas aos quadros crônicos de conjuntivite e blefarite, a destruição de células calciformes pelo uso de lentes de contato, e as síndromes de Lyell e de Reiter⁽¹⁾.

A **forma evaporativa** é encontrada na maioria dos portadores de olho seco sem aquodeficiência. Ocorre por alterações na camada lipídica lacrimal devidas a uma disfunção das glândulas de meibômio, geralmente associadas à obstrução de seus óstios⁽⁴⁴⁾. Tal obstrução pode ser espontânea ou associada a doenças dermatológicas como, por exemplo, a acne rosácea e a dermatite seborréica⁽⁵⁾. Certas atividades e/ou condições ambientais também são associadas a excessos de evaporação lacrimal especialmente em olhos predispostos, como: exposição ao vento, ar condicionado e baixa umidade⁽¹⁾. As atividades como a leitura prolongada e o uso do computador podem reduzir à metade a taxa de piscamento, aumentando a evaporação lacrimal⁽⁴³⁾. Entre as alterações palpebrais ou da superfície ocular mais passíveis de induzir olho seco evaporativo, se destacam: ectrópio, entrópio, irregularidades na margem palpebral, exoftalmia, cicatriz corneana⁽⁵⁾, cicatriz conjuntival, pterígio, pingüécua, retração palpebral e lagofalmo.

Murube J acrescenta que todo o diagnóstico de olho seco ou disfunção lacrimal deve ser dotado de três notas classificatórias: a etiologia, o subsistema afetado e a gravidade. A Classificação “AMLEI” (em que A=aquodeficiência, M=mucodeficiência, L=Lipodeficiência, E=epiteliopatia, I=incongruência olho-pálpebra) permite especificar os subsistemas alterados, e está de acordo com a listagem das anormalidades do filme lacrimal proposta pela Academia Americana de Oftalmologia⁽⁴⁵⁾. A classificação etiológica deve incluir todas as possíveis causas envolvidas na disfunção lacrimal, assinaladas conforme sua ordem de importância (as duvidosas devem ser anotadas com um sinal de interrogação). Ressaltamos que, com a evolução do quadro, todos os subsistemas envolvidos na produção lacrimal tendem a se danificar, pois a disfunção de um grupo glandular tende a causar danos sobre os demais. Uma aquodeficiência, por exemplo, produz déficit de citoquinas com função estimulante sobre a superfície ocular, levando a perdas nas células mucoprodutoras. Um outro exemplo: a alteração da camada lipídica lacrimal nas blefarites se associa a um aumento na evaporação da lágrima, danificando a superfície ocular e as células produtoras de mucoproteínas. Ao proceder o registro, sugere-se que se escreva a etiologia e se que acrescente a palavra AMLEI completa, sublinhando as letras pertinentes, com uma ou mais linhas, segundo a intensidade do efeito (ou colocando um ponto de interrogação se for duvidoso). A gravidade da disfunção lacrimal pode ser expressa numa escala de 0 (leve) á 3+ (grave). Segundo o mesmo autor, *olho seco leve e oculto* a maior parte do tempo (0+) é caracterizado quando os sintomas ocorrem somente quando o paciente se expõe a situações que, num indivíduo normal, não provocariam disfunção lacrimal, tais como: uso de certas medicações, uso de lentes de contato e a exposição a fatores ambientais adversos. *Olho seco leve manifesto* (1+) ocorre quando há a presença habitual de sintomas (ardência, prurido, sensação de areia, propensão a conjuntivites alérgicas) na ausência de sinais objetivos ao exame na lâmpada de fenda. *Olho seco moderado* (2+) ocorre na presença de sintomas e sinais característicos reversíveis (punctata, redução no BUT, detritos no filme lacrimal). Por fim, no olho seco grave (3+), além dos achados anteriores, há achados irreversíveis (leucomas, neovasos corneanos, úlceras persistentes, retração das bordas lacunares e forniciais), que pode levar a uma diminuição permanente da visão⁽¹⁾. Por exemplo, “SS1, AMLEI, ++” significa que o indivíduo é portador de síndrome de Sjögren primário, com deficiência aquosa e mucínica, e com gravidade moderada.

Tabela A - Classificação da síndrome do olho seco**I. DEFICIÊNCIA LACRIMAL (AQUODEFICIÊNCIA)**

1. Síndrome de Sjögren
 - A) Síndrome de Sjögren Primária
 - B) Síndrome de Sjögren Secundária:
 - Artrite reumatóide
 - Lupus eritematoso sistêmico
 - Granulomatose de Wegener
 - Esclerose sistêmica
 - Cirrose biliar primária
2. Deficiência lacrimal não-Sjögren
 - A) Doença lacrimal
 - 1) Primária
 - Hipoplasia congênita da glândula lacrimal
 - Disfunção lacrimal primária adquirida
 - 2) Secundária
 - Dacrioadenite
 - Doenças da tireóide
 - Uso de fármacos para hipertensão arterial, arritmias cardíacas, depressão e outros
 - Déficits de androgênios (Stern ME e cols.⁽¹⁶⁾)
 - SIDA
 - Sarcoidose, Linfoma (infiltração das glândulas lacrimais)
 - Doença enxerto x hospedeiro (GHD)
 - Deficiência de Vitamina A (Xeroftalmia)
 - Ablação, Trauma da glândula lacrimal
 - Exposição à radiação ionizante
 - B) Obstrução lacrimal
 - Tracoma
 - Penfigóide cicatricial
 - Eritema multiforme
 - Queimaduras
 - C) Disfunção Reflexa (redução do reflexo sensorial ou motor)
 - Ceratite neuro-paralítica
 - LC (Lentes de contato) (ver II. Evaporativo/ 3.LC)
 - Paralisia do VII nervo craniano
 - Diabetes
 - D) Etiologia Incerta
 - Neuromatose múltipla
 - Síndrome de *Cri-du-Chat*

II. EVAPORATIVO

1. Deficiência da camada lipídica
 - A) Primária
 - Ausência de glândulas
 - Distiquíase
 - B) Secundária
 - Blefarite posterior / Doença obstrutiva das glândulas de meibômio
 - Blefarite anterior
2. Relacionada as pálpebras
 - Alterações do piscamento
 - Alterações na abertura palpebral
 - Incongruência pálpebra-superfície ocular
3. LC (Lentes de contato)
4. Alterações da superfície
 - Deficiência de vitamina A (Xeroftalmia)

Adaptada pelos autores a partir da classificação de Lemp MA e cols.⁽⁸⁾.

1.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DO OLHO SECO

Não há na literatura qualquer descrição sistemática de uma avaliação padronizada para o diagnóstico de olho seco⁽⁴⁶⁾. Apesar de tentativas, como o consenso de 1995⁽⁸⁾, até aqui, tal como ocorre na conceituação de olho seco, a regra tem sido a falta de acordo entre os principais pesquisadores quanto à metodologia de realização e interpretação dos testes mais usados na avaliação do olho seco. Autores que afirmam que, “*para diagnosticar olho seco, o médico deve, primeiro, entender que um olho úmido pode ter a doença do olho seco*”⁽⁴⁷⁾, embora tecnicamente corretos, acrescentam ainda mais confusão. Não é raro encontrarmos na literatura afirmações que referem haver uma baixa associação entre os sintomas de olho seco e os testes objetivos usados em sua avaliação^(48,49). O resultado dessas disparidades não poderia ser outro senão as dificuldades de um grande número de oftalmologistas em realizar uma abordagem objetiva dos portadores de uma condição tão prevalente com é a do olho seco.

Segundo recente relatório da Academia Americana de Oftalmologia⁽⁴⁵⁾, a avaliação clínica do olho seco deve incluir uma medida da acuidade visual e um exame externo, além de uma biomicroscopia sob lâmpada de fenda. O exame externo, realizado sob boas condições de iluminação, deve dar particular atenção à pele, pálpebras, anexos, e à função dos nervos cranianos, buscando, também, sinais de doenças reumáticas pelo exame das mãos e sinais de proptose ou de outras alterações oculares. A biomicroscopia deve se ater, principalmente, ao filme lacrimal, cílios, margens palpebrais anterior e posterior, pontos lacrimais, conjuntiva (bulbar, tarsal e do fórnice inferior) e córnea.

1.6.1 HISTÓRIA

A simples aplicação de um questionário apropriado pode ser o melhor método de triagem da síndrome do olho seco⁽⁴⁷⁾. Sendo o alívio dos sintomas um objetivo terapêutico essencial, todos os estudos clínicos sobre terapêutica do olho seco incluem uma avaliação de queixas tais como: peso nas pálpebras, sensação de corpo estranho, queimação, ardência, fotofobia⁽⁸⁾,

ressecamento⁽⁵⁾, infecções oculares de repetição⁽⁵⁰⁾, prurido, lacrimejamento, excesso de muco, visão borrada e flutuação da acuidade visual⁽⁵¹⁾, que varia com a taxa de piscamento^(19,50). Acrescenta-se a esta lista o desconforto ocular associado à poluição ambiental e à fumaça do cigarro⁽¹⁾. No estudo realizado por Toda I e cols.⁽⁵²⁾, a fadiga ocular foi a queixa mais prevalente, ocorrendo em 71.3% dos indivíduos portadores de olho seco (e em 21.2% da população geral).

Os sintomas tendem a piorar com o passar do dia e em atividades como leitura ou durante o uso do computador, em ambientes secos, com vento, ar condicionado ou fumaça⁽⁵⁾ e pelo uso de lentes de contato. A hora do dia em os sintomas aumentam pode fornecer pistas sobre o diagnóstico etiológico, já que pioras pela manhã sugerem inflamações palpebrais⁽⁴⁷⁾.

Há questionários validados para olho seco^(48,53) que, se por um lado, fornecem dados sobre etiologia e severidade da condição, por outro parecem apresentar pouca associação com escores obtidos em testes como Schirmer e rosa bengala⁽⁵⁴⁾. No questionário padronizado desenvolvido por Yang H-Y e cols., os resultados são expressos por meio de um diagrama representativo⁽¹³⁾. O índice de disfunção da superfície ocular (*OSDI*), desenvolvido pela Allergan Inc (Irvine, Calif), parece apresentar, segundo seus autores, melhor validade interna que os demais questionários^(55,56).

As normas da Academia Americana de Oftalmologia para a avaliação da síndrome do olho seco, destacam a importância de se coletarem outras informações além de sintomas e dados específicos sobre sua duração, condições de exacerbação e medicamentos que promovem o alívio da condição. O relato inclui, também, a obtenção de detalhes sobre uso de lentes de contato (incluindo horários e cuidados), história de conjuntivite alérgica, cirurgias palpebrais, paralisia de Bell ou de inflamação crônica da superfície ocular. É enfatizada, ainda, a importância de aspectos da história médica pregressa, atentando principalmente para condições tais como: doenças dermatológicas, atopia, menopausa, trauma, doenças autoimunes, infecção por SIDA e o uso de medicações sistêmicas⁽⁴⁵⁾.

1.6.2 EXAME CLÍNICO

1.6.2.1 Taxa de piscamento: em portadores de olho seco, um aumento da taxa de piscamento é visto como um mecanismo compensatório que estimula a secreção lacrimal, criando uma nova camada de filme lacrimal a cada piscada⁽⁵⁷⁾. Tsubota e cols.⁽⁵⁸⁾ relatam que portadores de olho seco piscam cerca de duas vezes mais (33,9/min) do que controles normais (14,3/min) em condições de relaxamento. Por outro lado, o piscamento é suprimido pelo ato de fixar a visão, como ocorre em situações tais como: leitura, uso do computador, dirigir ou em atividades manuais^(59,60). Segundo um estudo recente, a taxa de piscamento em repouso para pacientes com olho seco não-Sjögren e olho seco com a síndrome de Sjögren foi 42.5 ± 18.5 e 45.5 ± 23.5 /min, respectivamente, enquanto que, durante a leitura, essas taxas se reduziram significativamente a 7.5 ± 5.5 ($P < 0.001$) e 7.8 ± 4.2 ($P < 0.001$) (estes valores foram obtidos com padronização da iluminação, temperatura e umidade relativa do ar). Em controles normais testados ao dirigir (com as janelas fechadas), a taxa de piscamento a 0 Km/h (relaxamento) foi de 26.4 ± 7.41 , reduzindo-se significativamente a 14.6 ± 7.82 a 50 Km/h ($P = 0.012$) e a 8.38 ± 4.84 a 100 Km/h ($P = 0.012$)⁽⁵⁷⁾.

1.6.2.2 Acuidade visual: embora não tenham sido detectadas diferenças significativas na acuidade visual com liberdade para piscar, a restrição ao fechamento palpebral, avaliada pela *acuidade visual funcional*^a, reduziu significativamente a visão em portadores de olho seco. Em seu estudo, Goto E e cols.⁽⁵⁷⁾ observaram que a acuidade visual apresentou um leve decréscimo de 1.27 para 1.16 ($P < 0.05$) nos controles normais, enquanto se reduziu substancial e significativamente de 1,18 para 0,366 ($P = 0,0007$) no grupo com olho seco não-Sjögren, e de 1.15 para 0,228 ($P < 0,00001$) no grupo com síndrome de Sjögren. De extrema relevância, esses achados encontraram concordância com as variações verificadas nos respectivos

^a Segundo a definição proposta por Goto E e cols.⁽⁵⁷⁾, a *acuidade visual funcional* é a acuidade visual obtida após manter-se os olhos abertos por 10 a 20 segundos. O autor verificou que o uso de 30µl de oxybuprocaina não interfere nos resultados e auxilia a realização da medida.

índices de regularidade corneana obtidos em topografias realizadas sob condições semelhantes (vide também no item 1.6.3). É apropriado lembrar, neste momento, que as flutuações na visão se constituem em um dos primeiros sintomas do olho seco^(19,50).

1.6.2.3 Hiperemia conjuntival e/ou palpebral: podendo, inicialmente, variar de inexistente a evidente, à medida que vão sendo examinados, os olhos com a síndrome do olho seco tendem a se tornar vermelhos rapidamente⁽¹⁹⁾. Sua localização pode ser útil para facilitar a identificação do olho seco evaporativo⁽⁴⁷⁾.

1.6.2.4 Altura do menisco lacrimal: este teste pode ser considerado como uma boa alternativa aos demais testes clínicos para olho seco⁽⁶¹⁾. Discreto, o menisco lacrimal pode refletir bem a deficiência no volume lacrimal. Para Farris RL⁽¹⁹⁾, idealmente, sua determinação deveria ser feita com a lâmpada de fenda desligada e antes, mesmo, de se medir a acuidade visual. Vários autores tem referido que valores inferiores a 0,1 mm sugerem deficiência lacrimal⁽²⁰⁾. O uso de um equipamento que permita ampliar as imagens obtidas no exame com a lâmpada de fenda pode melhorar muito a precisão da medida da altura do menisco lacrimal⁽⁶¹⁾. Em recente estudo realizado com ampliação de imagens da lâmpada de fenda, a altura média do menisco lacrimal nos 15 portadores de olho seco estudados foi de 0.244 ± 0.089 mm, sendo significativamente menor do que os 0.461 ± 0.0173 mm dos 15 indivíduos do grupo de controles normais ($P < 0,05$). Os autores propuseram que uma altura do menisco lacrimal de 0.35 mm é um bom valor de referência limítrofe para a normalidade. A medida apresentou, também, forte correlação com o tempo de ruptura do filme lacrimal medido por um ceratômetro e com escores de testes com corantes representativos de alterações na superfície ocular ($P < 0,01$)⁽⁶¹⁾.

1.6.2.5 Aspecto do filme lacrimal: avaliado, idealmente, com a lâmpada de fenda ligada, é o próximo passo a ser seguido na busca de achados associados ao olho seco. Sobre a superfície ocular, o filme lacrimal deficiente freqüentemente tem uma aparência viscosa e acusa a presença de debris e

estrias de muco precipitadas no fórnice inferior. As margens palpebrais podem apresentar excesso de espuma, debris e oleosidade⁽¹⁹⁾.

1.6.2.6 Aparência da superfície ocular: a área interpalpebral é investigada quanto à presença de elevações localizadas e sinais de ressecamento corneano. Também pode haver um afinamento corneano central, visível a lâmpada de fenda⁽⁶²⁾. Nos casos mais severos de disfunção lacrimal, pode haver uma retração da superfície da cavidade lacrimal, observada pelo apagamento dos sulcos que existem no ângulo medial da fenda lacrimal (plico-bulbar, plico-caruncular e dermo-caruncular)⁽⁶³⁾.

1.6.2.7 Avaliação das pálpebras: a meibomite (tipicamente, com vasos telangiectásicos na margem palpebral, associados à estenose e possível obstrução das glândulas de meibômio)⁽⁶⁴⁾, é, a exemplo das blefarites anteriores, comumente associada ao olho seco. Papilas e folículos devem ser investigados, também, na conjuntiva tarsal superior⁽¹⁹⁾. A conjuntiva tarsal inferior deve ser observada buscando, especialmente, sinais mínimos de fibrose subconjuntival, cuja presença levantaria a suspeita de doenças como o pênfigo cicatricial ou o tracoma⁽⁶³⁾. Fissuras palpebrais maiores que 10 mm podem predispor a olho seco por excesso de evaporação⁽¹⁵⁾, especialmente se seus bordos não forem congruentes. A produção e a qualidade da secreção das glândulas de meibômio também devem ser testadas à lâmpada de fenda⁽⁴⁷⁾.

1.6.2.8 Fluorescência da superfície ocular: uma pequena gota de fluoresceína sódica (idealmente, sem preservativo e de volume e concentração padronizados) é instilada no fórnix inferior (alternativamente, é usado um *strip* de fluoresceína umedecido com uma gota padronizada de solução salina sem preservativo que toca, delicadamente, a conjuntiva palpebral inferior). É, então, solicitado ao paciente piscar os seus olhos várias vezes, para misturar uniformemente o corante com o filme lacrimal⁽⁸⁾. A falta de fluorescência espontânea a biomicroscopia sob luz azul cobalto indica um volume lacrimal diminuído⁽¹⁵⁾.

1.6.2.9 Estabilidade lacrimal: a estabilidade do filme lacrimal é mantida pela interação de suas três camadas (mucina, aquosa e lipídica) com o epitélio

corneano e com as pálpebras⁽⁶⁵⁾. É avaliada pelo tempo de ruptura do filme lacrimal (*Break Up Time* ou BUT), que é mais freqüentemente determinado pelo método "invasivo", que faz uso do corante fluoresceína (F-BUT)⁽⁵⁾. Um outro método, o não invasivo (NI-BUT), requer o uso do ceratômetro ou de um xeroscópio⁽⁸⁾. Há discordâncias entre os NI-BUT obtidos pelos dois equipamentos, o que sugere a necessidade uma cuidadosa padronização das condições de realização do teste⁽⁶⁶⁾. Na ausência de outros comentários, F-BUT será, nesta revisão, considerado como sinônimo de BUT.

Na avaliação do BUT, após a instilação de fluoresceína, o paciente deve fechar os olhos e, então, abri-los. O tempo entre a abertura das pálpebras e o aparecimento do primeiro ponto seco (*dry spot*), randomicamente aparente, visível à biomicroscopia com uma magnificação de 16 x e sob uma faixa de 3 mm de largura vertical de luz azul-cobalto, é determinado 3 vezes, sendo o BUT a média das três medidas⁽⁸⁾. Como a fluoresceína é solúvel somente na camada aquosa da lágrima, pode-se afirmar que um "dry spot" pressupõe uma redução ou ausência localizada da camada aquosa, nada se podendo dizer sobre a mucina⁽⁶⁵⁾. Alguns autores não enfatizam a necessidade de se tomar mais de uma medida para o BUT^(4,20), enquanto outros sugerem que a média de 5 leituras constitua uma medida mais adequada⁽⁶⁵⁾.

Em seus estudos envolvendo pacientes normais, Norn MS encontrou valores entre 3 e 132 segundos, com uma média de 30 segundos, concluindo pela pouca utilidade prática de sua determinação⁽⁶⁷⁾. Em seu estudo, que avaliou, durante um mês, indivíduos normais em 8 ocasiões diferentes, Vanley GT e cols.⁽⁶⁵⁾ encontraram valores de BUT inferiores a 10 segundos em 6 (24%) dos 25 pacientes estudados, sendo que nenhum deles apresentou valores inferiores a 5 segundos. Os autores concluem que o teste é pouco reprodutível em indivíduos normais e que, possivelmente, aspectos referentes á padronização da aplicação do corante (volume, concentração, instilação) e da definição de "dry spot" possam interferir nos resultados do teste⁽⁶⁵⁾. Segundo outros autores, o BUT é uma medida de boa reprodutibilidade em indivíduos normais⁽⁶⁸⁾. Em 1995, Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ propõem que a

instabilidade lacrimal medida pelo BUT se constitua num dos quatro critérios globais para o diagnóstico da síndrome do olho seco, referindo como anormais valores menores ou iguais a 10 segundos. Vários autores referem que um BUT abaixo de 10 segundos é sugestivo de olho seco^(4,5,18,19,69). Lee SH e cols.⁽⁷⁰⁾ consideram anormais medidas abaixo de 9 segundos. Para Scarpi MJ⁽²⁰⁾ e Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾, valores inferiores a 8 segundos são considerados anormais. Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾ encontraram, em seu grupo de controles normais, uma especificidade de 71.8% para o teste. A sensibilidade para olho seco com sintomas leves, foi 35.7%, e entre os portadores de sintomas moderados a severos, variou de 54.4% a 60%.

Excessos no volume de corante instilado sobre a superfície ocular podem instabilizar o filme lacrimal, gerando falsos positivos⁽²⁰⁾. Segundo Sato EH e cols.⁽⁵⁾, um BUT abaixo de 5 segundos pode ser considerado diagnóstico de olho seco. Deve-se alertar para a redução do BUT em determinadas situações tais como: afecções das glândulas de meibômio, presença de grumos de muco no filme lacrimal, epitélio corneano irregular ou uso de pomadas⁽²⁰⁾. O uso de artifícios externos para manter as pálpebras abertas pode induzir resultados falsos-positivos e o aparecimento consistente de “dry spots” em uma única zona se constitui num artefato do exame, causado geralmente por alguma anormalidade anatômica local⁽¹⁹⁾. O fechamento parcial das pálpebras de alguns pacientes, durante o ato de piscar, pode induzir á produção de uma zona de afinamento do filme lacrimal, interferindo no BUT⁽⁶⁵⁾. Propõe-se, então, que, antes da determinação do BUT, não deva ser instilado qualquer colírio ou realizada manipulação das pálpebras⁽⁴⁾. Fluoresceínas preservadas com cloreto de benzalcônio tendem a encurtar, de modo artificial, o BUT⁽⁷²⁾. Mesmo com cuidados, o BUT pode gerar falsos resultados ou valores pouco reprodutíveis⁽⁷³⁾.

Além dos efeitos da hiperosmolaridade lacrimal associada à síndrome do olho seco, doenças conjuntivais, deficiências de vitamina A e quadros alérgicos oculares podem, também, levar à instabilidade lacrimal por redução da produção de mucina. Testes para estudo da tensão superficial ou da mucina lacrimal, que poderiam, a exemplo do BUT, fornecer informações

sobre a estabilidade da lágrima, ainda não estão disponíveis para a avaliação clínica de rotina⁽⁸⁾.

Cabe lembrar que estudos em coelhos demonstraram que a redução do BUT ocorre somente numa fase tardia na síndrome do olho seco. Isso pode explicar o porquê da metade dos portadores de olho seco terem um BUT normal. Provavelmente muito específico para o olho seco, o BUT não parece ser, porém, um teste muito sensível⁽²⁵⁻²⁹⁾.

1.6.2.10 Tingimento com fluoresceína: este teste, extensamente utilizado em nosso meio, tem sido, de modo surpreendente, omitido por muitos autores, em detrimento do uso de outros corantes na avaliação dos danos na superfície ocular^(47-48,54,71,74-77). Este corante pode ser usado como alternativa ao rosa bengala ou ao verde lissamina⁽⁸⁾.

Após a determinação do BUT, aproveita-se a presença da fluoresceína para uma primeira avaliação da integridade da superfície ocular⁽⁴⁾. Por sua rápida difusão no estroma, o tingimento com fluoresceína é aumentado quando há uma ruptura nas junções entre as células epiteliais⁽⁷⁸⁾, numa fase tardia da ceratoconjuntivite sicca⁽⁶⁴⁾. Pouco irritante ao olho, este corante penetra, e tinge, assim, os espaços não preenchidos pelo epitélio da córnea e conjuntiva⁽⁷⁹⁾.

Segundo Lemp MA e cols., após 3 minutos da instilação de uma gota padronizada do corante, a córnea é examinada sob iluminação azul-cobalto em uma lâmpada de fenda dotada de um filtro de barreira amarelo Wratten #12⁽⁸⁾, que bloqueia a iluminação espúria e intensifica os padrões de tingimento⁽⁸⁰⁾. Cada uma das 5 áreas de um diagrama representativo da córnea é graduada de 0 a 3 cruces quanto ao seu tingimento, sendo o escore da córnea o somatório das graduações de suas áreas (Figura B). Na ausência de outros condicionantes, escores acima de 3 são considerados positivos para olho seco⁽⁸⁾.

Exames pela manhã têm maior chance de serem falsamente positivos^(79,81). Pacientes sem alterações após uma única administração de fluoresceína podem manifestar tingimento corneano após instilações seqüenciais do corante⁽⁷³⁾, de modo que seria recomendável a realização de

múltiplas avaliações realizadas em horários diferentes do dia, antes de descartar totalmente qualquer possibilidade de tingimento. Feenstra refere que soluções de fluoresceína a uma concentração de 0.25% sem conservante não produziram dano celular, porém, alerta para o fato de que a adição de conservantes produziu toxicidade, mesmo com concentrações mínimas do corante como 0.025%⁽⁷⁸⁾.

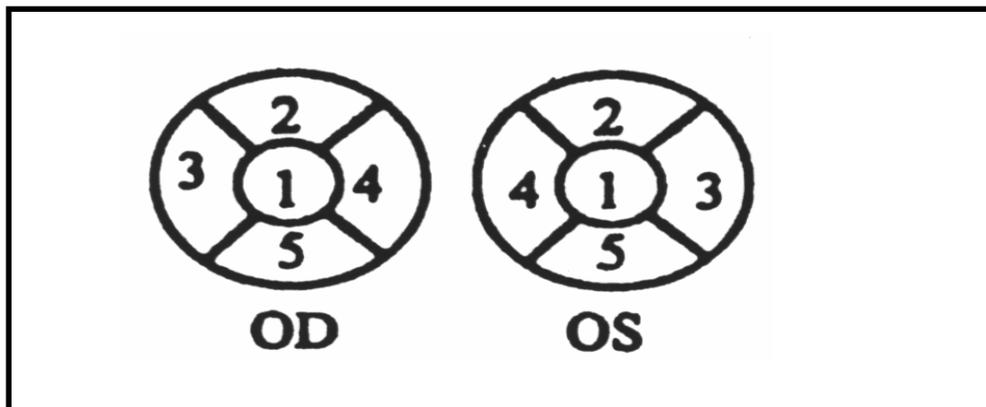


Figura B: Biomicroscopia com fluoresceína. Diagrama da córnea para a construção do escore de tingimento com o corante, para cada olho. Define as regiões central, superior, inferior, temporal e nasal. Gradação quanto à intensidade do tingimento: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo)⁽⁸⁾.

1.6.2.11 Tingimento com rosa bengala: caso não ocorra o tingimento com fluoresceína, a avaliação com o corante rosa bengala, um método mais consagrado para o diagnóstico de ceratoconjuntivite sicca⁽⁷⁷⁾, deve ser realizada logo a seguir⁽¹⁹⁾.

Entre 1962 e 1972, Norn MS estabeleceu o conceito tradicional de que o rosa bengala cora apenas células mortas ou degeneradas e estrias mucosas. Feenstra RPG e cols.⁽⁷⁸⁾ propõem que, mais do que pela falta de vitalidade celular, a presença de áreas tingidas pelo corante se deve à presença de zonas com disfunção na camada de mucina do filme lacrimal, de modo a produzir um bloqueio insuficiente à ação do corante em certas regiões da superfície ocular. A presença de filamentos mucosos sugere uma alteração na camada de mucina, já que o muco, alterado, se precipita, por se tornar insolúvel na lágrima⁽⁴⁷⁾.

A forte irritação provocada por esta substância pode ser minimizada pelo uso de quantidades milésimas do corante⁽⁸⁾. O uso de colírio anestésico é alvo de controvérsias: alguns autores sugerem que seu uso deva ser abolido^(5,77); Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ e Langston DP⁽¹⁸⁾, por outro lado, não apresentam restrições a sua utilização para o alívio da irritação causada pelo corante (proparacaína 0,5% seria menos danoso ao epitélio do que a tetracaína ou a cocaína).

Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ sugerem que se instilem 2 a 5 microlitros de rosa bengala a 1% sobre a conjuntiva bulbar ou que, alternativamente, um *strip* de rosa bengala umidecido com uma gota de volume padronizado de solução salina sem preservativo toque a conjuntiva palpebral inferior. Sato EH e cols.⁽⁵⁾ referem, que a gota da solução deve ser aplicada sobre o fórnix superior. Toda e cols.⁽⁸²⁾ propõem que a utilização de uma técnica mista, com uma gota de 2 µl de uma combinação de fluoresceína 1%, rosa bengala 1% e solução salina sem preservativos, instilada no fundo de saco conjuntival inferior produz resultados altamente reprodutíveis.

A superfície ocular é examinada 15 segundos após a instilação do corante, em uma lâmpada de fenda, sob uma luz aneritra⁽⁸⁾. Sato e cols.⁽⁵⁾ e Gomes JAP e cols.⁽⁴⁾ registram seus resultados conforme o proposto por Van Bijsterveld⁽⁷⁷⁾, que sugere que a intensidade do tingimento na córnea e nas conjuntivas nasal e temporal deva ser estimada como um valor que varia de 0 (inexistente) a 3 cruces (máximo), de modo a obter um escore máximo de 9 cruces. Segundo este autor, adotando-se um ponto de corte de $3^{1/2}$, o teste tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96% para ceratoconjuntivite sicca⁽⁷⁷⁾. Já segundo o Consenso Americano de 1995⁽⁸⁾, o tingimento deve ser graduado conforme uma escala de 0 a 3 cruces em cada uma das 6 regiões de um diagrama padronizado da conjuntiva, sendo o escore de cada olho o somatório das respectivas graduações (Figura C), sendo que, escores acima de 3 cruces são indicativos da síndrome do olho seco. Outros pesquisadores encontraram uma especificidade de 90%, porém, uma sensibilidade de 58%⁽⁸³⁻⁸⁴⁾ para a síndrome. Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾, que considera anormal a ocorrência de qualquer tingimento, encontrou em seu grupo de controles

normais, uma especificidade de 89.7% para o teste. A sensibilidade para olho seco com sintomas leves, foi 3.6%, e entre os portadores de sintomas moderados a severos, variou de 28.2% a 36%.

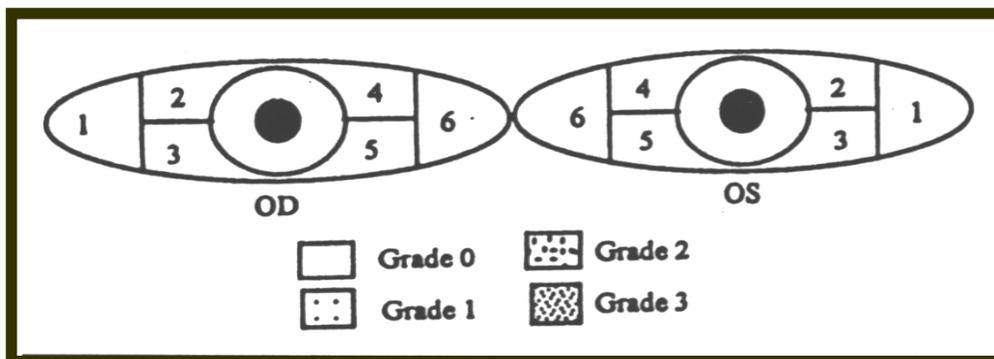


Figura C: Biomicroscopia com rosa bengala: Define as regiões da superfície conjuntival para a determinação do escore para o estudo com o corante rosa bengala: nasal superior, nasal inferior, extremo nasal, temporal superior, temporal inferior e extremo temporal. Graduação quanto à intensidade do tingimento: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo)⁽⁸⁾.

Gilbard JP⁽⁸⁵⁾ refere que, mais importante do que a simples presença ou ausência de tingimento, é o respectivo padrão de coloração: a conjuntiva nasal cora mais do que a conjuntiva temporal e a córnea cora menos e mais tardiamente no processo do que a conjuntiva. Scarpi MJ⁽²⁰⁾ refere que a severidade dos quadros pode ser classificada em graus que variam de I a III: um tingimento esparsa da conjuntiva bulbar interpalpebral, em forma de triângulo de base voltada para o limbo, indica casos moderados (grau I); o acometimento de toda a área interpalpebral indica casos moderados a severos (grau II); a presença de filamentos mucosos corando sobre a porção exposta da superfície corneana indica um quadro severo - nestes casos, pode haver ceratite filamentar e erosões corneanas, pela ocorrência de um epitélio desvitalizado (grau III); o agravamento dos achados é caracterizado por uma grande quantidade de filamentos mucosos associada a uma coloração vermelho brilhante em todo o epitélio córneo-conjuntival (grau IV). Gomes JAP e cols.⁽⁴⁾ referem que uma coloração interpalpebral e da conjuntiva bulbar adjacente é comumente associada à ceratoconjuntivite sicca ou de exposição; que um padrão mais difuso de tingimento da córnea e conjuntiva pode ocorrer

nas ceratoconjuntivites virais e medicamentosas; que tingimentos somente no 1/3 inferior da córnea e conjuntiva bulbar tendem a ocorrer na blefarconjuntivite por *Staphylococcus aureus*; e, que, quando no 1/3 superior, o tingimento sugere ceratoconjuntivite límbica superior.

1.6.2.12 Tingimento com verde lissamina: ainda não disponível comercialmente, o corante verde lissamina 1% é preferido pelos pacientes, porque, ao contrário do rosa bengala, não arde. Menos tóxico, parece tingir as proteínas intracitoplasmáticas de células desvitalizadas e pode se difundir através do estroma e corar o muco^(47,86), assumindo um padrão muito semelhante ao do rosa bengala. A metodologia de obtenção de seu escore, os valores considerados positivos para olho seco e sua acurácia são tidos como similares aos do rosa bengala^(8,15). Ambos os corantes parecem ter especificidades semelhantes, porém, o rosa bengala pode ser mais sensível⁽⁷⁴⁾.

1.6.2.13 Teste de Schirmer e suas variantes: segundo Arffa RC⁽¹²⁾, este método tradicional, introduzido pelo Dr. Schirmer em 1903^(87,88), se constitui numa medida pouco precisa da camada aquosa. Embora seus resultados sejam referidos como inconsistentes, o teste mantém sua importância⁽¹⁹⁾, sendo, este, o exame eleito (em sua modalidade “sem anestésico”) recentemente por Lemp MA⁽⁸⁾ para distinguir, entre os portadores de olho seco, quais os indivíduos que apresentam aquodeficiência.

São usadas tiras (*strips*) de papel filtro Whatman #41 de 5 x 35 mm^(4,20). O papel é dobrado de modo que 5 mm da tira sejam introduzidos no canto externo da conjuntiva palpebral inferior e os restantes 30 mm fiquem projetados sobre a pálpebra inferior⁽¹²⁾. Outros autores especificam que o papel filtro deve ser colocado na junção entre o terço médio e o terço lateral da pálpebra inferior^(4,8,18).

O grau de umedecimento da tira é medido em milímetros ao cabo de um período determinado. O teste conhecido como “de Schirmer” designa, de fato, um conjunto de três provas semelhantes. O paciente pode manter seus olhos abertos ou fechados. Langston DP⁽¹⁸⁾ sugere que, embora piscar seja permitido, o paciente deva manter seus olhos abertos e olhar para cima

durante sua realização. Outros autores acreditam que mantendo os olhos dos pacientes fechados, se obtém resultados mais confiáveis^(5,47). Murube J propõe que, para evitar confusões, se abrevie a denominação do teste como “SCH” ao fazê-lo com os olhos abertos (tal como o Schirmer o descreveu) e como “Sch-H” quando o teste for realizado com os olhos fechados (descrito por Henderson e cols., em 1950)⁽⁴⁷⁾. Para a realização do teste de Schirmer, Lemp MA e cols.⁽⁸⁾ propõem que o paciente deva ser instruído a olhar para frente e a piscar livremente, enquanto uma tira é colocada no olho direito, seguido pelo olho esquerdo. Esses autores alertam para que não se toque com os dedos sobre o papel filtro, para evitar sua contaminação com a gordura da pele. Referem, ainda, que o status das glândulas de meibômio pode influenciar nos resultados. O grupo salienta que temperatura e umidade devem ser relativamente consistentes teste a teste e que não devem ser realizados mais do que um par de testes de Schirmer I num só dia. Langston DP⁽¹⁸⁾ sugere que o teste seja realizado sob fraca iluminação.

No **teste de Schirmer I** (avaliação da secreção lacrimal basal e reflexa), para minimizar o lacrimejamento reflexo, devem ser evitados ambientes claros e não devem ser instilados colírios previamente ao teste. Se o papel ficar totalmente úmido antes de 5 minutos, este tempo deve ser registrado. Caso contrário, anotar o umedecimento, em milímetros, ao cabo de 5 minutos. Valores abaixo de 10 ou acima de 30 mm são, geralmente, considerados anormais. Medidas entre 5 e 30 podem ser normais, embora a secreção basal possa ser baixa e compensada por uma secreção reflexa. Umidecimentos acima de 30 mm significam que a drenagem lacrimal é insuficiente ou que o lacrimejamento se encontra intacto, embora não tenha sido suficientemente controlado. Sato EH e cols.⁽⁵⁾ consideram anormais valores abaixo de 10 mm. Para Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾, os resultados são anormais quando o Schirmer I é menor que 8 mm em 5 minutos, tendo encontrado, em seu grupo de controles normais, uma especificidade de 76,9% para o teste. A sensibilidade para olho seco com sintomas leves, foi 42,8%, e entre os portadores de sintomas moderados a severos, variou de 60 a 73,8%⁽⁷¹⁾. Yokoi N e cols.⁽⁸⁹⁾ consideram alterados valores inferiores a 6 mm. Segundo van Bijsterveld OP⁽⁷⁷⁾, para valores do Schirmer I inferiores a 5^{1/2}mm,

a sensibilidade e a especificidade do teste para ceratoconjuntivite sicca são de 85% e 83%, respectivamente. Outros autores consideram que valores abaixo de 5 mm indicam hipossecção lacrimal, independentemente da idade^(12,18). Outros estudos referem que a especificidade do teste para um ponto de corte de 1 mm / min chega a 85 a 90%^(18,19,90), porém, sua sensibilidade se torna demasiadamente baixa (25%)⁽¹⁹⁾.

O **teste de secreção lacrimal basal** (lacrimejamento sob estimulação mínima) requer que se instile anestésico tópico (proparacaína 0,5%⁽¹⁸⁾) e se aguarde seu efeito, para eliminar ao máximo o estímulo reflexo. O teste representa a quantidade, geralmente constante, de lágrima secretada pelas glândulas acessórias de Krause e Wolfring⁽²⁰⁾. Seca-se o fundo de saco conjuntival inferior antes de introduzir as tiras. Yokoi N e cols.⁽⁸⁹⁾ consideram alterados valores inferiores a 6 mm. Gomes JAP⁽⁴⁾ e Sato EH e cols.⁽⁵⁾ sugerem que a medida é muito variável, devendo, por isso, ser realizada múltiplas vezes, e consideram alterados valores abaixo de 5 mm em 5 minutos. Arffa RC⁽¹²⁾ considera que umedecimentos abaixo de 4 mm após 5 minutos são anormais. Lamberts DW e cols.⁽⁹⁰⁾ referem que o teste tem 85% de especificidade e que seus resultados são cerca de 40% inferiores aos valores do Schirmer sem anestésico. Segundo Clinch TE e cols.⁽⁹¹⁾, o lacrimejamento reflexo não é completamente suprimido pela instilação de colírio anestésico.

O **teste de Schirmer II** (secreção lacrimal reflexa sob estimulação máxima), descrito por Tsubota K⁽⁹²⁾, é realizado de modo semelhante ao Schirmer I, porém, antes de introduzir a tira de papel filtro, introduz-se um cotonete até atingir a membrana nasal do seio etmóide, no meato médio da cavidade nasal⁽⁹²⁾, de modo a irritar sua mucosa com um delicado movimento vertical paralelamente a sua parede temporal⁽⁴⁾. Sato EH e cols.⁽⁵⁾ consideram anormais valores inferiores a 16 mm em 2 minutos. Segundo Arffa RC⁽¹²⁾, umedecimentos inferiores a 15 mm após 2 minutos indicam falha na secreção lacrimal reflexa. Gomes JAP e cols.⁽⁴⁾ sugerem alterados valores inferiores 15 mm em 5 minutos. Para alguns autores, como a secreção lacrimal reflexa geralmente está intacta⁽¹²⁾ e como a falha no lacrimejamento reflexo não

provocaria conseqüências clínicas importantes⁽¹⁸⁾, este teste seria raramente utilizado^(12,18).

TCR e TFI: para determinar o TCR (taxa do *clearance* lacrimal ou *tear clearance rate*), inicialmente é instilada uma gota de 10µl de uma combinação de fluoresceína 0,5% e hidrocloreto de oxybuprocaína 0,4% no saco conjuntival. Coloca-se o papel filtro, tal como é realizado no teste de secreção lacrimal basal. Após 5 minutos, o papel é retirado e é avaliado seu grau de umedecimento (assim como no teste de secreção lacrimal basal), e sua coloração. Esta última é, uma hora após, comparada as colorações da fluoresceína em diferentes diluições (1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 ou 1/256), ilustradas numa planilha (Figura D). A diluição que mais se aproxima à cor assumida pela tira de papel filtro é o valor do TCR. Segundo seus autores, o TCR apresenta acurácia significativamente melhor e um menor percentual de falsos-negativos do que o teste de Schirmer no diagnóstico de olho seco⁽⁹³⁾, tendo apresentado sensibilidade inferior a 20% e especificidade de 98.2%, tomando uma diluição de 1/4 como ponto de corte. Diluições de 1/64 tiveram sensibilidade e especificidade de 98.4% e 10.0%, respectivamente, para olho seco por síndrome de Sjögren e 92.5% e 10.0%, respectivamente, para olho seco não-Sjögren.

Desenvolvido por Xu K-P e cols.⁽⁹⁴⁾, em 1995, o *TFI* (índice de função lacrimal ou *tear function index*), é obtido pela divisão do valor do teste de secreção lacrimal basal pelo respectivo TCR. Além de depender da produção lacrimal, seu valor é função da capacidade de drenagem do sistema nasolacrimal, afetada, principalmente, por forças não consideradas pelo teste de Schirmer, tais como: gravidade, sifonagem, atração capilar e atividade muscular. Valores de TFI iguais a 34 apresentaram sensibilidade e especificidade de 78.9% e 91.8%, respectivamente, para olho seco associado à síndrome de Sjögren e 32.6% e 91.8%, respectivamente, para olho seco não-Sjögren. Valores iguais a 96 obtiveram sensibilidade e especificidade de 93,8% e em torno de 60%, respectivamente, para qualquer uma das formas de olho seco. Segundo seus autores, esta variante do teste de Schirmer é bem mais acurada do que o teste que o originou para avaliar olho seco.

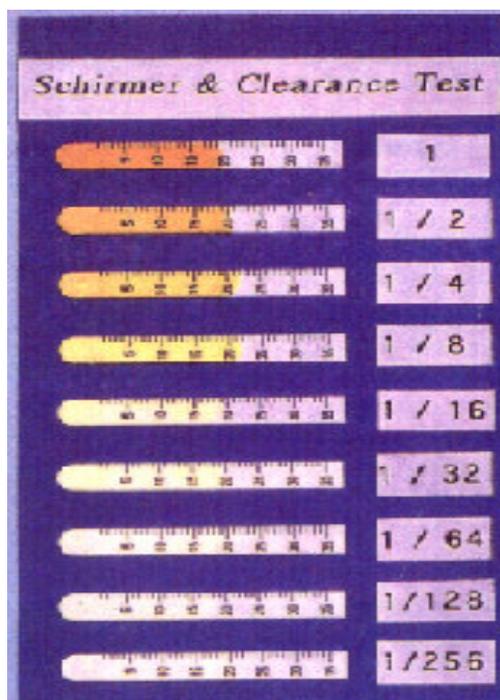


Figura D: Grade de diluições da fluoresceína para o TCR.

Clearance lacrimal: é outra variante do teste de Schirmer, em que, após instilar uma gota de colírio anestésico (proparacaína 0,5%), instila-se uma gota de 5 µl de fluoresceína sódica a 0,25% e solicita-se ao paciente para piscar normalmente. É retirado o líquido em excesso e, então, procedem-se dois testes de Schirmer de 1 minuto, sendo um a cada 10 minutos. Um novo teste de Schirmer, agora sob estímulo da cavidade nasal, é realizado 30 minutos depois. Valores menores que 4 mm nas duas primeiras tiras indicam anormalidade na secreção basal. Se a última tira não estiver mais úmida que as demais, a secreção reflexa é considerada anormal. Quando o *clearance* lacrimal é normal, o corante da tira clareia após o segundo teste⁽⁴⁾.

1.6.2.14 Estesiometria corneana: Segundo Xu K-P e cols.⁽⁹⁴⁾, a sensibilidade corneana se correlacionou bem com o teste de secreção lacrimal basal, com o índice de função lacrimal (TFI), e com o tingimento com fluoresceína e rosa bengala nos três grupos de pacientes estudados. Esses autores observaram

que a ceratoestesiometria para portadores de olho seco com síndrome de Sjögren e não-Sjögren foi de 45 ± 12 mm e 46 ± 12 mm, respectivamente, o que foi significativamente diferente dos 58 ± 4 mm encontrados nos controles saudáveis ($P < 0.001$). A redução na sensibilidade da córnea ocorre, principalmente, em condições como: diabetes, ceratite por herpes simples, miastenia gravis, hanseníase, pupila tônica de Adie, exposição ocular a certos agentes químicos, tratamento com colírios (atropina, anestésicos de superfície) e cirurgia ocular⁽⁹⁵⁾. Outras causas de redução na medida da sensibilidade corneana podem ser citadas: afecções do sistema nervoso central ou específicas do nervo trigêmeo, trauma ou distúrbios psiquiátricos⁽⁹⁶⁾. Alguns autores referem que o tratamento da retina com laser de argônio induz hipoestesia corneana^(95,97-98), porém esse achado nem sempre foi relatado⁽⁹⁹⁾. Riss cita o bloqueio retrobulbar como causa de hipoestesia⁽⁹⁸⁾. Gilbard acrescenta a esta lista outras situações: ceratite neurotrófica, herpes zoster e o uso de lentes de contato duras. Este autor refere que fatores neurotróficos induzidos pela inervação sensorial controlam as mitoses das células corneanas⁽⁶⁴⁾.

Vários dispositivos foram desenvolvidos para avaliar a sensibilidade da córnea, sendo mais citado na literatura o estesiômetro de Cochet-Bonnet (Luneau Ophthalmologie, Prunay-le-Gillon, França)⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾. Para a realização da medição, o olho do paciente deve estar livre de irritações previamente ao teste. Deve-se estender o delicado fio de náilon do aparelho até 60 mm (máximo possível), e, mantendo a extremidade do fio perpendicular e a poucos milímetros do olho examinado, aproxima-se a mesma até atingir a porção central e mais sensível⁽¹⁰⁰⁾ da córnea do paciente, o que pode ser observado por uma ligeira flexão do filamento. O toque deve ser repetido três ou cinco vezes (sempre aguardando alguns segundos entre cada estímulo, para evitar o efeito de “somação”). Se o paciente percebe toques em menos de 50 % das tentativas, o comprimento do filamento deve ser reduzido em 5 mm e o teste é repetido. O valor escolhido para a ceratoestesiometria é o comprimento máximo do filamento em que o paciente percebe mais de 50% dos toques. A seguir, o teste é repetido no outro olho. Falsos positivos devem ser testados simulando o teste, mas sem tocar a córnea do paciente⁽⁹⁵⁾.

Deve-se atentar para certas condições fisiológicas comumente associadas a diferenças na ceratoestesiometria, tais como: oscilação fisiológica dos valores obtidos ao longo do dia (com valores mais altos à noite e mais baixos pela manhã)⁽¹⁰¹⁾, redução nos valores em indivíduos com idade acima de 50 anos⁽¹⁰²⁾ e a maior sensibilidade característica dos caucasianos e dos indivíduos com olhos azuis⁽¹⁰³⁾. Aparentemente, alterações menstruais determinam mudanças nos valores medidos, tendo sido relatada a hipoestesia corneana após a 31^a. semana de gestação⁽¹⁰⁴⁾ e, também, no período peri-ovulatório⁽¹⁰⁵⁾. Após o fechamento das pálpebras, há uma redução da sensibilidade corneana associada a uma diminuição da acetilcolina do epitélio corneano⁽¹⁰⁶⁾.

Apesar do ceratoestesiômetro de Cochet-Bonnet ser um equipamento pouco dispendioso, de fácil e rápida utilização, e capaz de fornecer um escore altamente sensível e específico para as alterações da sensibilidade corneana⁽³⁹⁾, a utilização deste dispositivo na semiologia ocular tem sido muito pouco difundida em nosso meio.

1.6.3 TOPOGRAFIA CORNEANA: avaliando topografias corneanas (Tomey Technology, Cambridge, MA) de indivíduos portadores de olho seco, Liu Z e cols.⁽¹⁰⁷⁾ encontraram índices de regularidade da superfície (SRI), índices de assimetria superficial (SAI) e acuidade visual potencial de 1.28 ± 0.73 , 1.05 ± 1.17 e $20/33.45 \pm 20/13.99$, respectivamente. Esses valores diferiram significativamente dos valores encontrados para indivíduos normais (0.31 ± 0.22 , 0.30 ± 0.16 e $20/17.89 \pm 20/3.04$, respectivamente, com $P < 0.001$ para todos esses índices). Desta forma, os autores demonstraram que indivíduos com deficiência aquosa apresentam uma superfície corneana irregular que pode contribuir com suas dificuldades visuais, e sugerem que índices obtidos de topografias corneanas possam ser usados como testes objetivos para o diagnóstico e monitoramento do olho seco (vide também no item 1.6.2.2 Acuidade visual).

1.6.4 TESTES LABORATORIAIS

Segundo Berra A⁽¹⁰⁸⁾, os principais testes laboratoriais em lágrima são: osmolaridade, cristalização, eletroforese de proteínas, lisozima, lactoferrina, IgA e IgE e a citologia de impressão conjuntival . Outros autores, enfatizam a importância de outras provas laboratoriais.

1.6.4.1 Lisozima lacrimal: este teste foi introduzido por van Bijsterveld em 1969⁽⁷⁷⁾. A lisozima, uma enzima bacteriolítica que representa cerca de 30% do conteúdo protéico da lágrima humana, e cujo pico de produção ocorre na faixa dos 30 aos 40 anos de idade, é produzida por células das glândulas lacrimais principais e acessórias, e está presente na lágrima em quantidades proporcionais as da secreção lacrimal. Sua determinação é realizada, mais freqüentemente, por um teste de difusão em ágar. Um disco de papel filtro Whatman #3 com 6 mm de diâmetro (ou, segundo Berra A⁽¹⁰⁸⁾, um fragmento de papel calibrado para absorver 1µl de lágrima) é introduzido no fundo de saco conjuntival inferior, até que fique completamente embebido em lágrima⁽⁷⁷⁾. A seguir, a amostra é colocada sobre uma placa contendo ágar previamente inoculado com uma suspensão do bacilo *Micrococcus lysodeikticus* (Kallestad Co., Austin, Texas)⁽¹²⁾. A atividade antibacteriana da lisozima lacrimal é medida pela zona de lise em volta do papel após um período de 24 horas de incubação a 37°C⁽⁷⁷⁾, sendo, pois, um marcador indireto mas aparentemente confiável da secreção lacrimal⁽²⁰⁾. De acordo com van Bijsterveld, para um diâmetro limite de lise de 21^{1/2} mm, tanto a sensibilidade como a especificidade do teste para ceratoconjuntivite sicca atinge 99%⁽⁷⁷⁾. Certas condições podem, porém, modificar os resultados, como: infecções por Herpes simplex⁽²⁰⁾, conjuntivite bacteriana, irritação por fumaça e desnutrição⁽¹⁰⁹⁾. Um estudo relata que aspectos como a idade do paciente e a hora da coleta da amostra podem, também influenciar os resultados⁽¹¹⁰⁾. Valores reduzidos no teste sugerem disfunção aquosa do filme lacrimal⁽⁴⁾, e se correlacionam favoravelmente ao teste de concentração da lactoferrina lacrimal⁽²⁰⁾.

1.6.4.2 Lactoferrina lacrimal (LactoPlate® ou Lactocard®): produzida pelas glândulas lacrimais⁽⁷⁴⁾, a lactoferrina pode ser determinada, de uma forma

relativamente simples, pelo LactoPlate[®] (JDC, The Netherlands), uma técnica introduzida por Janssen e Van Bijsterveld em 1983⁽¹¹¹⁾ e disponível comercialmente nos EUA (Eagle Vision, Memphis, TN)⁽⁷⁴⁾. Trata-se de um ensaio de imunodifusão radial em gel de agarose contendo anticorpos anti-lactoferrina humana obtidos de coelhos. A coleta das amostras é semelhante a da lisozima. Os discos circulares de papel filtro embebidos em lágrima são, então, incubados por 3 dias no ágar. Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾ encontraram, em seu grupo de controles normais, uma especificidade de 89.7% para o teste. A sensibilidade para olho seco com sintomas leves, foi 35.7%, e entre os portadores de sintomas moderados a severos, variou de 70.9% (com manifestações sistêmicas) a 68% (sem alterações sistêmicas). Luce e cols.⁽¹¹²⁾ demonstraram que o teste apresenta sensibilidade de 35% e especificidade de 70% em relação à osmolaridade lacrimal. O Lactocard[®] (Touch Scientific, Inc., Raleigh, NC, USA) é um teste de ELISA em fase sólida, tão acurado quanto o Lactoplate para a detecção da lactoferrina lacrimal. Suas leituras são obtidas por um ensaio colorimétrico realizado por meio de um espectrômetro de reflectância de alta precisão (Touch Scientific model M9E). Rápido (10-15 minutos) e simples, o teste é adequado para uso em consultório e utiliza amostras de apenas 2 µl de lágrima, obtidas por um tubo capilar em contato com o menisco lacrimal lateral. Valores menores ou iguais a 0,9 µg/ml são altamente correlacionados com olho seco moderado e severo⁽⁷⁵⁾ por disfunção aquosa do filme lacrimal⁽⁴⁾, com uma sensibilidade estimada em 96%^(83,84).

1.6.4.3 Osmolaridade lacrimal: a determinação da osmolaridade da lágrima colhida do lago lacrimal marginal inferior demonstrou ser, atualmente, o teste mais sensível e específico para o olho seco, já que o que atualmente define a doença é, justamente, a perda de água do filme lacrimal. Aumentos de, apenas, 3 a 5% (equivalentes a valores superiores a 310 mOsm/nL), são considerados substanciais e ocorrem, principalmente, nas deficiências aquosas e das glândulas de meibômio⁽¹¹³⁻¹¹⁴⁾. O teste fornece, segundo Lemp

MA e cols.⁽⁸⁾, um dos quatro critérios globais para olho seco^a. Valores de osmolaridade lacrimal iguais ou superiores a 312 mOsm/L demonstraram sensibilidade e especificidade acima de 90% e 95%, respectivamente, para olho seco^(83,84). Há, pelo menos, dois métodos para a sua determinação. A técnica baseada na depressão do ponto de congelamento, e que requer um osmômetro para realizar a análise de uma amostra de lágrima colhida com uma micropipeta de vidro⁽¹¹⁵⁾, parece se alterar pela presença das proteínas lacrimais⁽⁷⁴⁾. Segundo Holly FJ⁽⁷⁴⁾, a determinação da osmolaridade pela depressão da pressão de vapor (ou ponto de orvalho) seria mais apropriada, porém requer amostras lacrimais de maior magnitude.

1.6.4.4 Avaliação qualitativa da camada de mucina: Rolando e cols.⁽¹¹⁶⁾ foram os primeiros a demonstrar a extensão e a simetria dos depósitos de muco em torno de cristais microscópicos em uma gota de lágrima ressecada sobre uma lâmina de vidro e examinada sob microscopia óptica. Em homenagem ao padrão do resultado do teste em amostras de lágrima normal, que se assemelha ao de uma folha de samambaia (*fern*), o mesmo foi batizado como teste do *ferning* lacrimal. Outras denominações para o teste incluem: *ferning* do muco lacrimal, teste de cristalização ou estagograma. A perda deste padrão indica deficiência primária de mucina⁽⁴⁾. O estagograma, cujo resultado depende da quantidade e qualidade dos eletrólitos em solução, é um teste útil, rápido e econômico que pode permitir uma estimativa a osmolaridade da lágrima⁽⁴⁷⁾. O método, aceito como substituto para a osmolaridade no diagnóstico de olho seco⁽⁸⁾, pode ser usado para fins diagnósticos e para a determinação de sua severidade⁽¹¹⁶⁾. Alternativamente, outros autores propõem que sejam colocados *strips* de algodão de 3 x 10 mm posicionados no fundo de saco conjuntival inferior de um olho não anestesiado. Após 5 minutos, os *strips* são retirados, montados em lâminas e corados com ácido periódico de Schiff (PAS). Em presença de muco, as

^a Excessivamente dispendioso e tecnicamente difícil, Lemp MA e cols.⁽⁸⁾, sugerem que o método seja, por hora, dispensado para a detecção do olho seco em ensaios clínicos usuais. Segundo Gilbard JP⁽¹⁵⁾, avanços na engenharia prometem eliminar, brevemente, as limitações para sua determinação.

amostras, PAS+, assumem uma coloração púrpura-escuro. Falsos negativos podem ocorrer em olhos com deficiência severa de secreção lacrimal⁽¹⁸⁾.

1.6.4.5 Exames citológicos

A *citologia de impressão conjuntival*, introduzida por Egbert e cols.⁽¹¹⁷⁾, em 1977, e há pouco tempo disponível em nosso meio, envolve o uso de um fragmento de papel de acetato de nitrocelulose, que é aderido sobre uma determinada área de conjuntiva do paciente. Após leve compressão, o fragmento de papel é delicadamente retirado e fixado em álcool, para, posteriormente, ser preparado numa lâmina e submetido ao tratamento com corantes vitais como hematoxilina e PAS, produzindo um padrão final que se assemelha ao de um corte histológico. Tal como em qualquer biópsia, as lâminas assim obtidas podem, a qualquer momento, ser submetidas a uma análise qualitativa e quantitativa altamente sensível e específica dos diferentes tipos celulares encontrados, com a vantagem de terem sido obtidas por um método pouco invasivo⁽¹¹⁷⁾. Rivas L e cols.⁽¹¹⁸⁾ demonstram a importância crescente deste exame, tanto na detecção precoce do olho seco de diferentes etiologias, como na avaliação de sua evolução, bem como na monitorização dos efeitos dos tratamentos empregados, mas alertam que, tendo o grupo encontrado sensibilidade e especificidade inferiores a 87% para a síndrome de Sjögren, este teste deve ser aplicado com cautela e em associação com outros testes consagrados. Os autores demonstraram, também, que as conjuntivas interpalpebral e bulbar superior são acometidas mais precocemente em portadores da síndrome de Sjögren, ao contrário da bulbar inferior e palpebral inferior, que só se alteram nos quadros mais severos. Estudos baseados na citologia de impressão demonstraram uma redução na concentração de células caliciformes e na relação núcleo-citoplasma em células epiteliais conjuntivais de portadores de olho seco⁽¹¹⁹⁾. Os primeiros sinais de olho seco são detectados nas células da conjuntiva bulbar e, só depois, na conjuntiva palpebral. À medida que o paciente melhora, a conjuntiva palpebral é a primeira que normaliza⁽¹⁰⁸⁾. Berra recomenda que se colham amostras na conjuntiva bulbar inferior e palpebral inferior, por considerá-las de mais fácil realização e padronização, apesar de

compreender que tais áreas não são as de maior importância na avaliação da densidade das células calciformes ⁽¹⁰⁸⁾. Danjo Y e cols.⁽³⁴⁾ referem que o corante rosa bengala e o teste de Schirmer I podem alterar os resultados da citologia. Aspectos técnicos da padronização da metodologia de coleta das amostras e tingimento das lâminas, bem como da interpretação dos resultados dificultam seu uso corrente.

A ***citologia lacrimal*** permite que se observe que em uma amostra de 10 µl de lágrima de um indivíduo saudável há entre 5 e 10 células superficiais. Esse achado difere do que ocorre na lágrima de um portador de olho seco, que contém, no mesmo volume, de 20 a 50 células superficiais, além de células em asa, possivelmente células basais e, se houver inflamação, de diferentes tipos de leucócitos ⁽⁷⁴⁾. Este método foi aperfeiçoado por Orosi e cols.⁽¹²⁰⁾.

1.6.4.6 Proteínas Lacrimais: O ***conteúdo total de proteínas*** em lágrimas normais varia entre 6 e 9 mg/ml. Em indivíduos com olho seco em fases iniciais, em que apenas a irritação está presente, esses valores podem diminuir em 30 a 50%. Em presença de inflamação, o vazamento de proteínas séricas pode elevar seu conteúdo a 40 mg/dl. Nestes casos, a albumina, praticamente inexistente em lágrimas normais, pode se constituir em seu componente protéico predominante ⁽⁷⁴⁾.

A ***eletroforese de proteínas lacrimais*** é usada para avaliar as proteínas da camada aquosa. As amostras, colhidas com papéis calibrados para absorver 1µl de lágrima, são submetidas à eletroforese, resultando em três subgrupos: proteínas de migração rápida, imunoglobulinas mais lactoferrina e lisozima ⁽¹⁰⁸⁾. As ***IgE*** são avaliadas por radioimunoensaio e as ***IgA***, por imunodifusão radial ⁽¹⁰⁸⁾. Grus FH e cols.⁽¹²¹⁾ demonstraram diferenças significativas nos padrões protéicos entre portadores de olho seco diabéticos, portadores não-diabéticos e em controles normais.

1.6.4.7 Outras provas laboratoriais para olho seco: também merecem destaque testes como a ***Biópsia conjuntival***⁽¹⁸⁾ e a ***Citologia em escova*** (ou Citobrush[®])⁽⁸⁾, hoje superados pela citologia de impressão conjuntival. O ***teste de ELISA para proteínas lacrimais***, ainda em desenvolvimento, permite a

mensuração da concentração de cinco importantes proteínas lacrimais (lisozima, lactoferrina, ceruloplasmina, IgA e IgG)⁽²⁰⁾, e tem excelente potencial de utilização no futuro⁽⁸⁾. A determinação da **Taxa de evaporação lacrimal**, que demonstra taxas aumentadas entre os portadores de olho seco, necessita ter sua metodologia padronizada⁽⁸⁾. **Culturas** positivas para *Staphylococcus aureus* na pálpebra e conjuntiva demonstram uma frequência aumentada da blefarite estafilococcica na ceratoconjuntivite sicca⁽²⁰⁾. Estudos externos ao olho também são úteis na investigação de casos específicos. Na investigação da síndrome de Sjögren, podem ser úteis estudos realizados na cavidade oral como a **avaliação da função das glândulas salivares e parotídea** e a **biópsia das glândulas salivares secundárias**⁽²⁰⁾.

1.6.5 INTEGRAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS EXAMES

Segundo o consenso americano de 1995⁽⁸⁾, para que se possa diagnosticar olho seco, a instabilidade lacrimal, essencial para a ocorrência da síndrome, deve estar acompanhada de sintomas inequívocos e/ou de danos característicos na superfície ocular (veja em 1.5 Etiologias e classificações em olho seco). Sob a óptica dos autores do consenso, a altura do menisco lacrimal, os testes de produção lacrimal⁽¹²⁾ e outras avaliações da quantidade de lagrima adquirem importância na investigação etiológica, mas não na detecção do olho seco. De modo similar, Sato EH e cols.⁽⁵⁾ sugerem que, na ausência de instabilidade lacrimal, sintomas de irritação ocular requerem a investigação de problemas não relacionados ao filme lacrimal.

É da combinação de informações da anamnese, exame oftalmológico e dos resultados de um ou mais testes é que se pode diagnosticar olho seco⁽⁴⁾. De acordo com Rolando M⁽⁴⁷⁾, a decisão de quando aprofundar a avaliação em pacientes suspeitos depende de: baixa pontuação no teste de Schirmer, tempo de ruptura reduzido e tingimento com corantes - não obstante, muitos pacientes têm olho seco, mesmo sem preencher estes requisitos. Daí a necessidade de se avaliar, em conjunto, todos os componentes envolvidos.

Os testes devem ser realizados numa seqüência lógica para minimizar alterações nos testes subseqüentes^(4,122), de modo que aqueles que pesquisam a lágrima em repouso devem sempre preceder os que provocam lacrimejamento reflexo⁽¹⁹⁾. Para uma avaliação apropriada, os efeitos causados por outras medicações devem ser eliminados, suspendendo o uso de pomadas quatro dias antes e o de colírios, pelo menos, no dia anterior⁽¹⁹⁾.

Em seu levantamento, Korb DR⁽¹²³⁾ buscou determinar, caso apenas um teste fosse disponível, qual seria a opção diagnóstica preferida por oftalmologistas e optometristas com experiência em filme lacrimal e olho seco. A resposta mais freqüente foi a história clínica, com 28% dos votos, seguida pelo tempo de rotura do filme lacrimal com fluoresceína (19%). A terceira e a quarta opções foram o tingimento com fluoresceína (13%) e o uso do corante rosa bengala (10%). O teste de Schirmer foi o mais referido como uma das primeiras quatro opções, sendo escolhido por 62% dos 77 votantes. Já em recente estudo epidemiológico australiano, o diagnóstico de olho seco foi realizado com base em: teste de Schirmer (16,3%), tingimento com rosa bengala (10,8%), tempo de ruptura do filme lacrimal (8,6%), tingimento com fluoresceína (1,5%), dois ou mais sinais (7,4%) ou qualquer sintoma severo não atribuível à febre do feno (5,5%)⁽¹²⁴⁾. Goren MB e cols.⁽⁷¹⁾ avaliaram BUT, rosa bengala, Schirmer I e lactoferrina de 156 portadores de olho seco com graus variáveis de sintomas de olho seco. Segundo os autores, a melhor opção para se obter uma alta sensibilidade e um pequeno número de falsos negativos para o diagnóstico de olho seco em pacientes com mínimos sintomas foi obtida pelo teste de Schirmer I realizado em combinação com a lactoferrina lacrimal, com sensibilidade e especificidade 64.3% e 69.2%, respectivamente. Para sintomas de moderados a severos, o ensaio de lactoferrina, realizado isoladamente, apresentou, para os mesmos índices, a melhor combinação, com 68.0 a 70.9% e 89.7%, respectivamente. Para os 39 controles normais, a lactoferrina e o rosa bengala, aplicados isoladamente, tiveram uma especificidade de 89,7% cada um, o que, não foi estatisticamente diferente dos 76,9% obtidos no teste de Schirmer. Esses valores foram superiores aos de qualquer outro teste aplicado isoladamente ou em combinação ($P < 0.025$ a $P < 0.005$). De acordo com Macri A e cols.⁽¹²⁵⁾, numa

população de portadores de deficiência aquosa e/ou disfunção das glândulas de meibômio, o clearance de fluoresceína mostrou, na comparação com o teste de Schirmer I, maior correlação com: irritação ocular ($r=0.35$, $P<0.001$), tingimento corneano com fluoresceína ($r=0.54$, $P<0.001$) e com sinais de patologia do olho e das glândulas de meibômio.

1.6.5.1 Insuficiência lacrimal não Sjögren: freqüente em mulheres menopáusicas, usuários de anti-hipertensivos e em inúmeras outras situações (vide 1.5 Etiologias e classificações em olho seco), seus primeiros sinais são a irritação exacerbada, principalmente, por condicionantes ambientais e a hiperosmolaridade lacrimal, que induz uma cascata de efeitos deletérios sobre a superfície ocular e, possivelmente, também sobre as glândulas de meibômio (vide 1.4 História natural dos achados em olho seco). Em poucas semanas, há uma diminuição ou, mesmo, uma total deficiência de células calciformes, com ou sem metaplasia escamosa das células epiteliais. Tais alterações, que se iniciam na conjuntiva bulbar (mais exposta), se estendem, posteriormente, às células da conjuntiva palpebral. Lisozima, lactoferrina e IgA são normais ou levemente diminuídas⁽¹⁰⁸⁾, e o umedecimento da fita de papel no teste de Schirmer tende a estar reduzido⁽¹⁵⁾.

1.6.5.2 Síndrome de Sjögren: Reúne, de fato, duas síndromes, cujos critérios diagnósticos foram propostos por Fox e cols.⁽¹²⁶⁾. A forma **primária** é a mais severa, com 31% de positividade para anticorpos SS-A e/ou SS-B, 59% de positividade para ANA⁽¹²⁷⁾, 9 a 12% de positividade para o fator reumatóide⁽¹²⁸⁾ e mapeamento das glândulas salivares com gálio ou tecnécio alterado⁽¹²⁹⁾. Para melhor compreender esses achados, citamos o estudo de Hay EM e cols.⁽⁴⁹⁾, que detectaram, numa amostra randomizada de indivíduos pertencentes a sua comunidade na Inglaterra, os seguintes percentuais de positividade: 11,8% para anticorpos SS-A e/ou SS-B, 8,8% para ANA e 4,2% para o fator reumatóide. A síndrome de Sjögren **secundária**, comumente menos grave, se associa, principalmente, às doenças difusas do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide ou o lupus eritematoso sistêmico (vide 1.5 Etiologias e Classificações em olho seco). Ao contrário de vários autores, Gilbard JP⁽⁶⁴⁾ sugere que o conjunto dos demais achados clínicos e

laboratoriais dispensa a necessidade de se realizar uma biópsia de glândulas salivares acessórias, em que a presença de infiltrados linfocíticos é confirmatória da doença.

Entre os achados mais comuns, podemos citar: olho seco (principalmente ao final do dia), boca seca e infecções oculares de repetição. A forte redução na produção lacrimal resulta num substancial aumento da osmolaridade e numa forma comumente mais severa dos fenômenos observados na insuficiência lacrimal não-Sjögren⁽¹⁰⁸⁾. No estudo de Tsubota e cols.⁽¹³⁰⁾, envolvendo portadores de olho seco com síndrome de Sjögren primária, Sjögren secundária e não-Sjögren, os resultados do teste de secreção lacrimal basal foram muito semelhantes, atingindo: 2.4 ± 2.3 , 3.1 ± 2.0 e 3.0 ± 2.2 mm, respectivamente. No mesmo estudo, os resultados para o Schirmer II aumentaram substancialmente nos pacientes sem Sjögren, obtendo 7.0 ± 6.6 , 16.4 ± 10.9 e 19.1 ± 12.4 mm, respectivamente ($P < 0,01$). Os achados demonstram que, ao contrário do teste de secreção lacrimal basal, o Schirmer II parece ser útil para ajudar a distinguir, dentre os portadores de olho seco, aqueles que apresentam síndrome de Sjögren primária. Por outro lado, comparando portadores de olho seco com e sem síndrome de Sjögren, Shimazaki J e cols.⁽³²⁾ relatam, que a evaporação lacrimal foi significativamente maior em portadores de Sjögren do que em indivíduos sem a síndrome, o que não foi detectado em relação a taxa de produção lacrimal. Estes pesquisadores referem, ainda, que entre os portadores de Sjögren, o percentual de indivíduos que apresentaram destruição das glândulas de meibômio foi muito maior (57,9%) do que no grupo não-Sjögren (18,5%), com $P=0,005$. A citologia de impressão conjuntival mostra ausência das células caliciformes e metaplasia escamosa epitelial. IgA é normal, enquanto lisozima e lactoferrina estão muito reduzidas⁽¹⁰⁸⁾.

1.6.5.3 Disfunção das glândulas de meibômio: A integridade da camada lipídica da lágrima é função da relação entre suas frações polar e apolar, e pode ser danificada pela ação de lipases secretadas por bactérias que

habitam a conjuntiva e as pálpebras, especialmente em indivíduos portadores de meibomite (ou blefarite posterior)^(64,131).

Essa disfunção pode ser evidenciada por uma expressão meibomiana reduzida ou ausente e por uma metaplasia escamosa de seus orifícios⁽⁷⁰⁾. Nesta condição, há telangiectasias na margem palpebral e uma tendência à obstrução progressiva das glândulas de meibômio, que se acompanha de sinais de inflamação da conjuntiva (presença de células inflamatórias à microscopia, hiperemia conjuntival e sensação de corpo estranho), que se acentuam pela manhã, ao despertar⁽⁶⁴⁾ (vide 1.4 História natural dos achados em olho seco). Na fase final da meibomite, em que a inflamação crônica leva à fibrose e atrofia das glândulas de meibômio, a redução da oleosidade palpebral facilita o umedecimento da fita de papel no teste de Schirmer, que pode apresentar valores mais elevados do que o normal^(15,27). O tingimento com rosa bengala tende a ocorrer principalmente nas áreas não expostas do olho (ao contrário do que ocorre no olho seco por insuficiência lacrimal)⁽⁷⁰⁾. A citologia de impressão conjuntival mostra uma redução ou ausência das células caliciformes⁽¹⁰⁸⁾ e um grande número de células epiteliais com alterações líticas puras, caracterizadas por rupturas das junções entre células normais em áreas não expostas da conjuntiva⁽⁷⁰⁾. Lisozima, lactoferrina e IgA lacrimal podem estar aumentadas⁽¹⁰⁸⁾.

1.6.5.4 Conjuntivite tóxica: seus portadores, com história de uso de colírios por longos períodos, não têm, de fato, distúrbios da lágrima, de modo que sua osmolaridade geralmente é normal. A toxicidade pelo uso crônico de medicamentos tópicos leva, comumente, à redução ou ausência de células caliciformes. Há pequenas alterações nas células epiteliais, um pouco separadas entre si, possivelmente por danos em suas junções intercelulares. Lisozima, lactoferrina e IgA são normais⁽¹⁰⁸⁾.

1.6.5.5 Conjuntivite alérgica: na prática diária, tem seu diagnóstico baseado em: história de afecção alérgica, sintomas (prurido é o sintoma típico) e papilas na conjuntiva tarsal superior⁽³⁷⁾. Seus achados, comumente sazonais, podem se confundir com os do olho seco, sendo necessário, por vezes, uma investigação complementar. Nesses pacientes, a IgE sérica e lacrimal são

elevadas, sendo a lacrimal invariavelmente superior a 10 UI/mL, em presença de uma hiperplasia de células caliciformes na conjuntiva palpebral⁽¹⁰⁸⁾. Ao contrário da IgE sérica para antígenos específicos, a IgE lacrimal costuma ser difícil de determinar e de interpretação duvidosa⁽³⁷⁾. Nas situações em que a conjuntivite alérgica co-existe com olho seco, a IgE é elevada, e há hiperplasia de células caliciformes na conjuntiva palpebral, enquanto que, na conjuntiva bulbar inferior, há uma redução ou ausência de células caliciformes, em presença de células epiteliais normais ou com metaplasia escamosa⁽¹⁰⁸⁾.

1.6.5.6 Pênfigo cicatricial: é uma doença crônica, insidiosa e progressiva, bilateral e assimétrica, de natureza auto-imune, que, se não tratada precocemente com imunossuppressores, tende a progredir, podendo levar à cegueira. Entre as etiologias possíveis, se destacam: viral, bacteriana, secundária a medicamentos e idiopática. Há a produção de anticorpos específicos, ativação do complemento, degranulação dos mastócitos e grandes agrupamentos de fibroblastos, com produção mista de colágeno. O **grau I** se caracteriza por uma conjuntivite refratária, geralmente unilateral. No **grau II**, os sintomas de olho seco ocorrem em conjunto com a presença de uma fibrose subconjuntival característica, com encurtamento e cicatrização dos fórnices (iniciando pelos inferiores). O **grau III** se caracteriza pelo início do simbléfaro, e no **grau IV**, além do olho seco severo, as aderências superficiais praticamente impedem o olho de se mover, podendo haver outras complicações tardias como triquíase, entrópio cicatricial e conjuntivalização corneana. A realização precoce de uma citologia de impressão pode evidenciar sinais precoces de fibrose conjuntival e de perda de células caliciformes, característicos, também, do tracoma. A biópsia conjuntival de uma amostra adjacente ao limbo (cuja localização adequada é essencial para se reduzirem os riscos do simbléfaro secundário ao procedimento) permite confirmar o diagnóstico, pela presença de anticorpos específicos⁽⁶³⁾ anti-zona de membrana basal⁽¹³²⁾. A realização de cirurgias, ou mesmo, da biópsia conjuntival, em fases muito precoces da doença tem alto risco de complicações que freqüentemente tornam-se mais graves do que o problema inicial⁽⁶³⁾.

1.7 ASPECTOS A ENFATIZAR

O olho seco, que resulta de um desbalanço entre uma inadequada produção ou composição lacrimal e as necessidades, variáveis, da superfície ocular, se relaciona com a disfunção em qualquer uma das estruturas que compõem a unidade funcional formada pela superfície ocular (córnea, conjuntiva, glândulas lacrimais acessórias e glândulas de meibômio), as glândulas lacrimais principais e as conexões neurais que os interconectam⁽¹⁶⁾.

Constituindo-se no evento primário do olho seco por deficiência lacrimal ou por excesso de evaporação, a hiperosmolaridade lacrimal, induz uma cascata de efeitos na superfície ocular, que, segundo estudos em animais, se inicia pelo dano e perda de células conjuntivais, que ocorre, possivelmente, em paralelo a uma destruição progressiva das glândulas de meibômio. A seguir, há a ruptura das “*tigh junctions*” do epitélio corneano, levando à descamação epitelial e ao respectivo tingimento corneano por corantes. Finalmente, com a perda de glicoproteínas da superfície da córnea, há a indução de uma instabilidade na interface córnea-lágrima⁽²⁵⁻²⁹⁾. Os androgênios têm papel na indução do acúmulo de citocinas antiinflamatórias nas glândulas lacrimais, de modo que sua deficiência, associada a situações muito prevalentes como menopausa e o uso de anticoncepcionais orais, está altamente associada a indução de olho seco⁽¹⁶⁾. A hipoestesia corneana, pouco estudada na prática clínica, parece estar envolvida no olho seco em situações tão prevalentes como a diabetes⁽⁹⁵⁾ ou as doenças neurológicas⁽⁹⁶⁾.

Os exames clínicos e laboratoriais para ceratoconjuntivite sicca permitem identificar muitas das situações primariamente envolvidas, como: síndrome de Sjögren, meibomite, alergia ocular, toxicidade ocular medicamentosa e penfigóide. A investigação de olho seco pode, também, levantar suspeitas para a ocorrência de condições sistêmicas como: doenças reumáticas, diabetes, doenças da tireóide, sarcoidose, SIDA e muitas outras (Tabela A). A alta prevalência das queixas de olho seco na prática oftalmológica pode estar representando um grande número de condições clínicas que, por não estarmos dando a devida importância a esse sintoma, acabam sendo diagnosticadas mais tardiamente.

Não há, ainda, um consenso amplamente aceito para a abordagem ou classificação da síndrome. Além da classificação etiológica, a identificação do subsistema envolvido e a determinação da severidade do quadro parecem acrescentar informações úteis na abordagem da ceratoconjuntivite sicca⁽¹⁾. Cabe, neste momento, destacar certas particularidades e aspectos atuais envolvidos em sua avaliação. Os testes devem ser realizados numa seqüência lógica, para minimizar alterações nos testes subseqüentes⁽¹⁹⁾. A história é fundamental para o diagnóstico da ceratoconjuntivite sicca e deve ser tomada de forma objetiva e completa^(45,47,123). O déficit na acuidade visual funcional⁽⁵⁷⁾, relacionado a situações de redução da taxa de piscamento em portadores de olho seco, pode se tornar um elemento de extrema importância na abordagem desses pacientes. Topografias corneanas, realizadas após manter seus olhos abertos por algum tempo, podem auxiliar na documentação deste fenômeno e na monitoração terapêutica⁽¹⁰⁷⁾. Reduções na altura do menisco lacrimal podem não ser detectadas, principalmente se o exame for realizado sob a iluminação da lâmpada de fenda ou após a medida da acuidade visual⁽¹⁹⁾. Testes laboratoriais como lisozima e a lactoferrina permitem detectar deficiências na produção lacrimal com acurácia muito superior a do teste de Schirmer^(77,83,84). Além disso, cada uma das variantes do teste de Schirmer evidencia aspectos diferentes da produção lacrimal, de forma que a correta eleição da variante do teste a ser usada é essencial para que se possa avaliar adequadamente uma determinada suspeita diagnóstica. Sugere-se que, após a devida padronização, o BUT passe, no futuro, a ser avaliado pelo uso do ceratômetro, já que as substâncias usadas comumente na preservação da fluoresceína podem instabilizar a interface córnea-lágrima⁽⁸⁾.

Para avaliar os danos na superfície ocular, o tingimento com rosa bengala, que permite identificar áreas com deficiência de glicoproteínas lacrimais⁽⁷⁸⁾, deve assumir maior importância na prática oftalmológica, em detrimento da fluoresceína preservada e indutora de maior número de falsos-resultados. Deve-se atentar para a ação fotodinâmica do rosa bengala, que exige que a iluminação ambiental seja reduzida. O corante verde lissamina, que, ao contrário do rosa bengala, não arde^(47,86), parece se constituir,

também, numa boa alternativa⁽⁷⁴⁾. O teste de cristalização (ou *Ferning* lacrimal) é uma opção simples, econômica e rápida para estimar a integridade da camada de mucina⁽¹¹⁶⁾. A realização da citologia de impressão conjuntival é pouco invasiva e tem alto potencial diagnóstico, porém sua metodologia apresenta certas dificuldades.

A falta de concordância entre os sintomas e os achados clínicos e/ou laboratoriais no olho seco é freqüente na prática oftalmológica e, mesmo, em estudos de pesquisadores reconhecidos. Mais do que um reflexo de nossas dificuldades para avaliar a síndrome, isso deve se constituir num desafio para que refinemos nossos conhecimentos sobre o tema. O reconhecimento das particularidades metodológicas e o constante aprimoramento do testes disponíveis permitem que se vislumbrem excelentes perspectivas no âmbito do olho seco e de seus múltiplos condicionantes.

1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murube J. Classificação do olho seco. In: Murube J, editor. Simpósio - Olho seco. São Paulo: Medicõpea Inc; 2000. p.37-42.
2. Fuster RF. Olho seco: anatomia e conceito. In: Murube J, editor. Simpósio - Olho seco. São Paulo: Medicõpea Inc; 2000. p.9-21.
3. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease. The scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(2): 199-202.
4. Gomes JAP, Lima ALH, Adan CBD. Avaliação da Superfície Ocular. In Lima ALH, Dantas MCN, Alves MR, editors. Manual do CBO - Doenças externas oculares e córnea. São Paulo: Cultura Médica, 1999. Vol I p 57-109.
5. Sato EH, Leoratti MCV. Olho seco. In: ATUALIDADES Doenças Externas e Córnea. DEOC/UNIFESP; 2001.
6. Farris FL. The dry eye: its mechanisms and therapy. *CLAO J* 1986; 12:234-46.

7. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Heyda KG. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989; 15:216-8.
8. Lemp MA (Chairman). Report of the National Eye Institute / Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal* 1995; 21(4):221-232.
9. Lemp MA. Recent developments in dry eye management. *Ophthalmol* 1987; 94(10):1299-1304.
10. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5:264-76.
11. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty- five-year review. *Cornea* 2000; 19:644-9.
12. Arffa RC. Grayson's Diseases of the Cornea. In Arffa RC, editor. St Louis: Mosby Year Book, 1991. p 310-323.
13. Yang HY, Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(1):80-7.
14. Xu K-P, Yagi Y, Toda Y, Tsubota K. Tear function index: a new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 13: 84-8.
15. Gilbard JP: Dry eye in deph. In: Proceedings of the New Orleans Academy of Ophthalmology, 1997. [capturado em 2002 Sep 28]; Disponível em: <http://www.theratears.com/New%20Orleans%20Dry%20Eye.html>
16. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17(6):584-9.
17. Iwata S. Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin* 1973; 13:29-43.
18. Langston DP. Ocular examination techniques and diagnostic tests. In: Langston DP, editor. *Manual of ocular diagnosis and therapy*. 4th ed. New York: Little, Brown Inc.; 1996. p.1-31.

19. Farris RL. Abnormalities of the tears and treatment of dry eyes. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonnald MBL, editors. The cornea. 2nd ed. Butterworth-Heinemann; 1998; p.109-29.
20. Scarpì MJ. Olho seco. In: Belfort Jr R, Kara-José: Cornea clínica – cirúrgica. São Paulo: Roca; 1997. p.285-99.
21. Naranjo R. Olho seco: conceito e tratamento. In: Murube J, editor: Simpósio - Olho seco. São Paulo: Medicöpea Inc; 2000. p. 79-81.
22. Sjögren H. Keratoconjunctivitis sicca. In: Ridley F, Sorsby A. editores. Modern Trends in Ophthalmology. London. Butterworth & Co.Ltd; 1940. p.403-13.
23. Abdel-Khalek LMR, Williamson J, Lee WR. Keratoconjunctivitis Sicca: Morphologic changes in the human conjunctival epithelium II. Br J Ophthalmol 1978; 62:800-6.
24. Meyer E, Scharf Y, Schechner R, et al. Light and electron microscopic study of the conjunctiva in sicca syndrome. Ophthalmologica 1985; 190:45-51.
25. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. Ophthalmol 1990; 97:308-12.
26. Gilbard JP, Rossi SR, Gray Heyda L. Tear film and ocular surface changes after closure of meibomian gland orifices in the rabbit. Ophthalmol 1989; 96:1180-6.
27. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, Hanninen LA. Natural history of disease in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol 1989; 67:95-101.
28. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, Hanninen LA, Kenyon KR. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29:374-8.
29. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL. A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28:225-8.
30. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in dry eye. Trans AM Ophthalmol Soc 1986; 84:250:68.

31. Gilbard JP, Cohen GR, Baum J. Decrease tear osmolarity and absence of the inferior marginal tear strip after sleep. *Cornea* 1992; 11:231-3.
32. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K: Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(10):1266-70.
33. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eye. *Surv Ophthalmol* 1977; 22:69-87.
34. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2602-9.
35. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmol* 2000; 107:631-9.
36. Andersen J, Baun O, Aamand HE. Tear secretion in juvenile diabetics with and without autonomic neuropathy. *Acta Ophthalmologica* 1985; 63:93-6.
37. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, Tsubota K. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: a preliminary study. *Cornea* 1996; 15(4): 368-72.
38. Handelsman DJ, Turtle JR: Clinical trial of an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy. *Diabetes* 1981; 30(6): 459-64.
39. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 1995 Mar; 119(3): 288-94.
40. Jaspan JB, Towle VL, Maselli R, Herold K: Clinical studies with an aldose reductase inhibitor in the autonomic and somatic neuropathies of diabetes. *Metabolism* 1986 Apr; 35:4 Suppl 1 83-92.
41. Schultz RO. Diabetic corneal neuropathy. *Tr Am Ophthalmol Soc* 1983; 108-15.

42. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population based assessment. *Arch Intern Med* 1999; 159:359-63.
43. Fuster RF. Olho seco: sintomas. In: Murube J, editor. Simpósio - Olho seco. São Paulo: Medicöpea Inc. 2000. p.43-7.
44. Pflugfelder SC. Differential diagnosis of dry eye conditions. *Adv Dent Res* 1996; 10:9-12.
45. American Academy of Ophthalmology. Guidelines: Dry eye syndrome. American Academy of Ophthalmology . 2002. [capturado em 2002 may 06]. Disponível em: www.eyenet.org
46. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000; 19(4):477-82.
47. Rolando M. Diagnóstico clínico do olho seco. In: Murube J, editor: Simpósio - Olho seco. São Paulo: Medicöpea Inc; 2000. p.49-55.
48. Bandeen-Roche K, Muñoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthal & Visual Sci* 1997; 38(12):2469-75.
49. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:20-4.
50. Rolando M, Macri A. Low tech detection tear film related eye surface pathology. Mesa Redonda: 73º. Congreso de la Soc. Española de Oftalmología, Granada, 1997.
51. Pflugfelder SC. Tear fluid influence on the ocular surface. *Adv Exp Med Biolol* 1998; 438:611-7.
52. Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmologica* 1993; 71:347-52.

53. McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for eye dry conditions. *J Amer Optom Assoc* 1987; 58:296-301.
54. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmol* 1997; 104(9):1395-1401.
55. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-21.
56. Walt JG, Rowe MM. Evaluating the quality of life impact of dry eye: The ocular surface disease index. *Drug Information Journal* 1997; 31:1436.
57. Goto E, Yagi Y, Yukihiro M, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye in patients. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(2):181-6.
58. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:715-20.
59. Tsubota K, Nakamori K. Dry eye and video display terminals. *N Eng J Med* 1993; 328:584.
60. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:24-30.
61. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996; 15:653-61.
62. HØvding G. The central corneal thickness in keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70:108.
63. Genovesi MP. Doenças da conjuntiva e olhos secos. In: Murube J, editor. *Simpósio - Olho seco*. São Paulo: Medicöpea Inc; 2000. p. 63-68.
64. Gilbard JP. Mecanismos da doença do olho seco. In: Murube J, editor. *Simpósio - Olho seco*. São Paulo: Medicöpea Inc; 2000. p.23-35.

65. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH. Interpretation of tear film breakup. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:445-8.
66. Madden RK, Paugh JR, Wang C. Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res (UK)* 1994; 13:263-9.
67. Norn MS. Desiccation of the precorneal film: I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol* 1969; 47:865-80.
68. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5.
69. Albietsz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and non preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001; 22:8-18.
70. Lee SH, Tseng SC. Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(6):736-50.
71. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1988; 106(5):570-4.
72. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the precorneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985; 4:9-12.
73. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, et al. Non-invasive assessment of tear film stability. In: Holly, FJ. editor. *The preocular tear film*. Dry Eye Institute 1986; 64-75.
74. Holly FJ. Diagnostic methods and treatment modalities of dry eye conditions. *International Ophthalmol* 1993; 17:113-125.
75. McCollum CJ, Foulks GN, Bodner B, Shepard J, Daniels K, Gross V, et al. Rapid assay of lactoferrin in Keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1994; 13(6) 505-8.
76. Bandeen-Roche K, Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Rubin GS, Zeger SL, et al. Challenges to defining and quantifying dry eye: SEE project. *Investigative Ophthalmol & Visual science* 1995; 36(4):S862.
77. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82:10-4.

78. Feenstra RPG, Tseng SCG. What is actually stained by rose bengal?. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:984-93.
79. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining characteristics after sequential instillations of fluorescein. *Optom Vis Sci* 1992; 69:570-3.
80. Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:519-22.
81. Norn MS. Micropunctate fluorescein vital staining of the cornea. *Acta Ophthalmol* 1970; 48:108-18.
82. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea* 1993; 12(4):366-8.
83. Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality*. John Wiley & Sons 1975 New York.
84. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer and tear osmolarity. *CLAO J* 1990; 16:109.
85. Gilbard JP. Dry eye disorders. In: Albert DM, Jakobiec FA (ed): *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1994. p.257-76.
86. Norn MS. Lissamine green, vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973; 51:483-91.
87. Baum J. Discussion of Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID: Basal and reflex human tear analysis. *Ophthalmol* 1981; 88:862.
88. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci*; 1993 70:152.
89. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(6):818-24.
90. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:1082.

91. Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, et al. Schirmer's test. A closer look. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1383.
92. Tsubota K. The importance of the Shirmer test with nasal stimulation. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(1):106-8.
93. Ono M, Yoshiro K, Ogawa Y, Tsubota K. Tear clearance rate in normal and dry eye patient. *Invest Ophthal Vis Sci* 1991; 32(4):1113.
94. Xu K-P, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996; 15:235-9.
95. Martin XY, Safran AB. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol* 1988; 33(1):28-40.
96. Cochet MMP, Bonnet R. L'esthésiométrie cornéenne: réalisation et intérêt pratique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1961; 61:541-50.
97. Rogell GD. Corneal hypesthesia and retinopathy in Diabetes Mellitus. *Ophthalmol* 1980; 87:229-33.
98. Riss B, Binder S. Die Hornhautsensibilität nach Lichtkoagulation bei diabetischer Retinopathie. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981; 217:143-7.
99. Schiodte SN. Effects on choroidal nerves after panretinal xenon and argon laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 1984; 62:244-55.
100. Nassaralla BRA. Estudo da sensibilidade da córnea humana após laser in situ keratomileusis. Tese de Doutorado orientada por Boteon JE e McDonnell PJ. Minas Gerais: UFMG; 2000.
101. Millodot M. Diurnal variation of corneal sensitivity. *Br J Ophthalmol* 1972; 56:844-47.
102. Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in Diabetes Mellitus. *Acta Ophthalmologica* 1978; 56:406-11.
103. Halle BD, Landers DM, Snyder Bauer R, et al. Iris pigmentation and fractionated reaction and reflex time. *Biol Psychol* 1980;10:57-67.

104. Millodot M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1977; 61:646-9.
105. Riss B, Binder S, Riss P, Kemeter P. Corneal sensitivity during the menstrual cycle. *Br J Ophthalmol* 1982;66:123-6.
106. Mindel JS, Szilagyi PIA, Zadunaisky JA, et al. The effects of blephorrrhaphy induced depression of corneal cholinergic activity. *Exp Eye Res* 1979; 29:463-8.
107. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmol* 1999; 5(106): 939-43.
108. Berra A. Testes de laboratório em pacientes com olho seco. In: Murube J, editor. *Simpósio Olho seco*. São Paulo: Medicópea Inc; 2000. p.69-73.
109. Lamberts DW. Keratoconjunctivitis sicca. In Smolin G and Thoft RA . editors. *The Cornea: Scientific foundations and clinical practice*. Boston. Little, Brown & Co, Inc. 1983,
110. Sen DK, Sarin GS. Biological variations of lysozyme concentration in the tear fluids of healthy persons. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:246.
111. Jannsen PT, van Bijsterveld OP. A simple test for lacrimal gland function: a tear lactoferrin assay by radial immunodiffusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220:171-4.
112. Luce A, Farris RL, and Nunez JN. A comparison of two diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: Lactoplate and Tear osmolarity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:523.
113. Gilbard JP, Farris RL, Santa Maria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:667-81.
114. Farris RL Tear osmolarity-A new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994; 350:495-503.
115. Farris RL et al. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1983; 9:23.
116. Rolando M, Baldi F, Calabria GA. Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL editors.

Preocular tear film in health, disease and contact lens wear. The Lubbock Dry Eye Institute; 1986. p.203-10.

117. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(6):798-801.

118. Rivas L, Rodriguez JR, Alvarez MI, Oroza MA, Castillo JM: Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:353-359.

119. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Calabria G: Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmologica* 1990; 200:170.

120. Orosi P, Berta A, Holly FJ. Cytology of the tear fluid: Quantitative and qualitative evaluation of cells in cyto-centrifuged preparations of normal and pathological tears. [Submitted to *Curr Eye Res* 2004]

121. Grus FH, Augustin AJ, Evangelou NG, Toth-Sagi K. Analysis of tear-protein patterns as a diagnostic tool for the detection of dry eyes. *Eur J Ophthalmol* 1998 Jun; 8(2) 90-7.

122. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(2):221-6.

123. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000; 19: 483-6.

124. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *J Am Acad Ophthalmol* 1998; 105(6).

125. Macri A, Pflugfelder S. Correlation of the Schirmer 1 and Fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:1632-8.

126. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome: por Andersen J, Baun O, Aamand HE: Tear secretion in juvenile diabetics with and without autonomic neuropathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63:(1)93-6.

127. Forstot SL, Forstot JZ, Peebles CL, Tam EM. Serologic studies in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(5):888-90.
128. Farris RL, Stuchell RN, Nisengard R. Sjögren's syndrome and keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1991; 10(3):207-9.
129. Naranjo R. Síndrome de Sjögren. In: Murube J, editor: Simpósio - Olho seco. Medicópea Inc; 2000. São Paulo. P.57-62.
130. Tsubota K, Toda I, Yagi Y, Ogawa Y, Ono M, Yoshino K. Three different types of dry eye syndrome. *Cornea* 1994; 13(3):202-9.
131. McCulley JP, Dougherty JM. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmol (Rochester)* 1982; 89:1170-2.
132. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoyd. *Ophthalmol* 1982; 88:340.

2 INTRODUÇÃO

Sintomas oculares, freqüentemente atribuíveis ao olho seco, parecem estar presentes em menos de 10% da população geral, porém, ocorrem em cerca de 50% dos portadores de diabetes⁽¹⁻²⁾. Seifart U e cols.⁽¹⁾ encontraram olho seco em portadores de diabetes tipo 1 e tipo 2 em 57% e 70% da população estudada, respectivamente. Quadros de olho seco severo não são raros entre indivíduos diabéticos que se submetem a cirurgias oculares⁽³⁾.

Por muito tempo, alterações lacrimais inflamatórias de origem auto-imune se constituíram na hipótese etiológica mais aceita para os danos da superfície ocular dos portadores de diabetes⁽²⁾. Alguns autores verificaram, porém, não haver diferenças no volume de secreção lacrimal entre pacientes diabéticos com neuropatia autonômica, sem neuropatia autonômica e em indivíduos não-diabéticos⁽⁴⁾. Outros pesquisadores demonstraram que os portadores de diabetes assintomáticos para olho seco apresentam cerca de 50% de prevalência de uma ceratopatia transitória que lembra, clinicamente, a ceratite estafilococcica. Naquele estudo, porém, indivíduos diabéticos sem ceratopatia apresentaram iguais percentagens de estafilococos em suas pálpebras⁽⁵⁾. O excesso de glicose em indivíduos diabéticos pode, por outro lado, interferir na qualidade da lágrima⁽⁶⁾. Distúrbios vasculares também podem estar envolvidos na gênese nas alterações da superfície ocular nesses pacientes⁽⁷⁾.

Grande parte da morbidade e da redução da qualidade de vida entre os portadores de diabetes é atribuível a neuropatia, que é, possivelmente, a complicação crônica incapacitante mais comum da doença. Em geral, sua incidência e gravidade progredem com tempo, e pode-se observar a presença

de neuropatia grave mesmo na ausência de outras complicações crônicas da diabetes⁽⁸⁾. Ultimamente, as alterações na superfície ocular têm sido atribuídas, principalmente, a uma neuropatia sensitiva específica, que também é evidenciável pela ocorrência de hipoestesia corneana^(3-5, 9-11).

Déficits na sensibilidade corneana foram, também, relacionadas com a retinopatia diabética. A correlação entre a severidade da retinopatia e a hipoestesia corneana foi sugerida no estudo de Rogell GD⁽¹²⁾, em que o autor relatou que, enquanto quase 100% dos portadores de diabetes com fundoscopia normal tinham sensibilidade corneana normal, aqueles com retinopatia diabética de base tinham algum déficit de sensibilidade e os com retinopatia diabética proliferativa apresentavam níveis mais pronunciados de hipoestesia corneana, o que ocorria, principalmente entre os indivíduos submetidos a panfotocoagulação retiniana, provavelmente pela lesão de ramos ciliares posteriores do nervo trigêmeo que transitam sob a coróide. Considerando que vários olhos apresentavam déficits de sensibilidade proporcionalmente superior ao que se poderia esperar com base na retinopatia, o pesquisador concluiu que a hipoestesia corneana tenderia a preceder ao aparecimento da retinopatia, podendo, assim, ter um valor preditivo sobre a mesma⁽¹²⁾. Esses achados não foram, porém, compartilhados por Riss e cols.⁽¹³⁾, que verificaram que apenas 43% dos portadores de diabetes com alterações fundoscópicas tinham redução em sua sensibilidade corneana.

Embora Nielsen NV e cols.⁽¹⁴⁾ não tenham encontrado qualquer relação entre o controle metabólico e a hipoestesia corneana, Handelsman DJ e cols.⁽⁹⁾ demonstraram que a condução nervosa em muitos destes pacientes melhorou sensivelmente com o controle sustentado da glicemia. Seifart U e cols.⁽¹⁾ observaram uma correlação significativa entre o aumento da hemoglobina glicosilada e a ocorrência de achados próprios de olho seco. Paralelamente, outros estudos têm demonstrado que, após alguns meses de tratamento com fármacos inibidores da aldose redutase, a sensibilidade corneana pode retornar a níveis normais, com uma melhora concomitante das alterações da superfície ocular associadas ao olho seco^(3,10). A melhora

proporcionada por esses medicamentos parece estar associada a um aumento na velocidade de condução neural, com melhora do fluxo sanguíneo e maior atividade da ATPase da bomba de Sódio-Potássio⁽¹⁵⁾.

2.1 Hipoestesia, alterações corneanas e neuropatia periférica em portadores de diabetes

Utilizando um ceratoestesiômetro de Cochet-Bonnet⁽¹⁶⁾, Schwartz DE⁽¹⁷⁾ demonstrou, em 1974, que o comprometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo é progressivamente mais intenso, ocorrendo desde as fases iniciais da diabetes. Nielsen NV e cols.⁽¹⁴⁾ verificaram, na mesma época, que há uma clara correlação entre a hipoestesia corneana e outros achados, tais como: redução na percepção vibratória, idade, duração da doença maior que 15 anos e presença de retinopatia diabética.

Em 1984, Ishida e cols.⁽¹⁸⁾ investigaram, por meio de microscopia óptica e eletrônica, as alterações neurológicas em córneas de ratos com diabetes induzida. Esses autores observaram manifestações patológicas precoces relativas a inervação corneana, incluindo: alterações na periodicidade das fibras nervosas, irregularidades na membrana basal das células de Schwann e axônios ocasionalmente degenerados. Aparentemente, este estudo foi o primeiro a demonstrar alterações neuronais em córneas de indivíduos diabéticos, assim como alterações em fibras nervosas num tecido avascular em portadores da doença. A córnea provou ser um excelente modelo para o estudo dos efeitos da diabetes em ramos de nervos periféricos, sem o efeito adicional de alterações vasculares⁽¹⁹⁾.

2.2 Aspectos do olho seco em portadores de diabetes

Estudos com microscopia especular demonstraram que as células epiteliais corneanas de indivíduos diabéticos tendem a ser pleomórficas, de arranjo pouco regular e maiores do que as dos não-diabéticos⁽²⁰⁻²¹⁾. Em 1990, imediatamente após provocarem hipoestesia corneana pela lesão dos gânglios trigêmeos de coelhos normais, Gilbard JP e cols.⁽²²⁾ observaram um

aumento da osmolaridade lacrimal, associada à redução na densidade de células calciformes conjuntivais e a um tingimento anormal da superfície ocular pelo corante rosa bengala. Outros estudos têm relatado que o epitélio corneano dos portadores de diabetes tem alto risco de sofrer danos durante e após cirurgias intraoculares⁽²³⁻²⁶⁾. Vários autores têm referido que os portadores de diabetes melito podem sofrer de múltiplas complicações corneanas, descritas como ceratopatia diabética⁽²⁷⁾ ou endoteliopatia⁽²⁸⁾, independentemente do fato de terem ou não sido submetidos a cirurgia ocular^(17,21,28). Entre as complicações mais citadas, se incluem: ceratopatia punctata superficial⁽²⁹⁾, erosão corneana recorrente⁽²⁶⁾ e úlcera trófica⁽³⁰⁾.

Há, pelo menos, duas hipóteses que tentam relacionar a hipoestesia corneana ao olho seco. Segundo Schwartz DE⁽¹⁷⁾, o nível de hipoestesia corneana induzida parece se associar a uma redução da secreção lacrimal reflexa, podendo levar a grande parte dos danos córneo-conjuntivais mais freqüentemente observados em portadores de diabetes. De um modo diverso, mas não mutuamente excludente, Hyndiuk RA e cols.⁽³⁰⁾ hipotetizam, que os retardos na epitelização e as erosões corneanas recorrentes em indivíduos diabéticos poderiam resultar, primariamente, de deficiências na neuro-regulação da atividade epitelial.

Até o momento, há uma carência de informações na literatura, sobretudo em nosso meio, a respeito das relações entre hipoestesia corneana, olho seco e retinopatia entre os portadores de diabetes.

3 OBJETIVOS

- Avaliar a influência da diabetes melito tipo 2 sobre a sensibilidade corneana central;
- Verificar a associação entre a sensibilidade corneana central e a síndrome do olho seco em portadores de diabetes tipo 2;
- Pesquisar a ocorrência de outras associações envolvendo aspectos como: sensibilidade corneana central, síndrome do olho seco, retinopatia diabética e polineuropatia distal simétrica em portadores de diabetes mérito tipo 2.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Casuística

Realizamos um estudo transversal envolvendo um grupo de 62 pacientes diabéticos tipo 2 provenientes de um hospital terciário (HCPA) e 20 indivíduos voluntários não-diabéticos recrutados da clínica privada do pesquisador principal (DF) que, além de vícios de refração, não apresentavam qualquer evidência clínica de doença ocular. Todos os portadores de diabetes eram provenientes dos ambulatórios de Endocrinologia e Oftalmologia do HCPA e foram encaminhados, entre os meses de fevereiro e abril de 2002, de forma consecutiva, a uma agenda do ambulatório de Oftalmologia atendida, exclusivamente, pelo pesquisador principal. O grupo de não-diabéticos foi avaliado entre os meses de abril e maio do mesmo ano. Consentimentos informados e esclarecidos foram obtidos de todos os indivíduos estudados (Anexos 1 e 4). O protocolo de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, estando de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Para a inclusão no estudo, os participantes foram classificados em portadores de DM tipo 2 ou não-diabéticos, de acordo com as normas adotadas em 1997 pela Associação Americana de Diabetes⁽³¹⁾. Os critérios de exclusão do estudo foram: uso de lentes de contato, conjuntivite aguda, blefarite, meibomite, irritação ocular aguda, cicatriz na superfície ocular,

cirurgia ocular prévia, ceratocone, defeitos palpebrais ou quaisquer outras alterações que pudessem modificar a dinâmica lacrimal ou influir na sensibilidade corneana em ambos os olhos. Também foram excluídos indivíduos com história ou evidências de: panfotocoagulação retiniana em ambos os olhos, uso de colírios nos últimos 3 meses em ambos os olhos, doenças reumáticas, neurológicas ou psiquiátricas. Indivíduos impossibilitados de ler ou compreender os termos do documento de consentimento informado e esclarecido tampouco fizeram parte do estudo.

4.2 Métodos

Para obtermos a máxima precisão nos testes realizados com os corantes fluoresceína (BUT, escore de fluoresceína e TCR) e rosa bengala (escore de rosa bengala), utilizou-se uma micropipeta de volume variável (LabMate[®], 2-20 μ l, High Tech Lab, Poland) para instilar gotas de volume padronizado de água destilada estéril sobre a respectiva tira do corante. Para o corante fluoresceína, usou-se uma gota de 20 μ l, e para o tingimento com rosa bengala, a gota foi de 10 μ l.

Além da verificação de sua sensibilidade corneana central, todos os participantes do estudo se submeteram a um questionário e a uma avaliação clínica oftalmológica completa, que incluiu os seguintes exames: biomicroscopia, reflexos pupilares, motilidade dos músculos extra-oculares, senso cromático, tonometria, acuidade visual, refração e fundoscopia sob midríase.

Os grupo de portadores de diabetes foi submetido, também, a uma avaliação de sua superfície ocular e a testes referentes à produção, drenagem e a estabilidade de seu filme lacrimal. Também foi verificada nos indivíduos diabéticos a presença de polineuropatia distal simétrica e foram realizadas provas laboratoriais para avaliar aspectos como: controle glicêmico, função renal e achados suspeitos da ocorrência da síndrome de Sjögren.

A sensibilidade central da córnea foi determinada pelo uso de um estesiômetro de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, Chartres, França), dotado de um monofilamento de náilon cilíndrico de 0.12 mm, segundo o método proposto por seus autores⁽¹⁶⁾ (Figura 1). O paciente era posicionado à lâmpada de fenda, numa sala silenciosa e sem correntes de ar. Para a realização das medições, o náilon, previamente estendido até o máximo de 60 mm, era aproximado do olho do paciente e, mantendo a perpendicularidade de sua extremidade, atingia delicadamente, um ponto dos 4 mm centrais da córnea, o que podia ser observado por uma ligeira flexão do fio e/ou por uma reação objetiva ao toque (uma piscada, um movimento súbito ou a confirmação verbal do estímulo por parte do paciente). O movimento era repetido por três ou cinco vezes, aguardando-se alguns segundos entre cada toque, para evitar o efeito de somação dos estímulos. Caso não houvesse sinais da percepção dos toques pelo paciente em pelo menos 50% das tentativas, o comprimento do náilon era reduzido em 5 mm (o que aumentava a sua rigidez). O teste era, então, repetido, sucessivamente, até que o paciente conseguisse perceber a maioria dos estímulos aplicados, sendo o respectivo comprimento do fio, em milímetros, o valor correspondente a sua sensibilidade corneana central. Falsos resultados eram pesquisados durante o

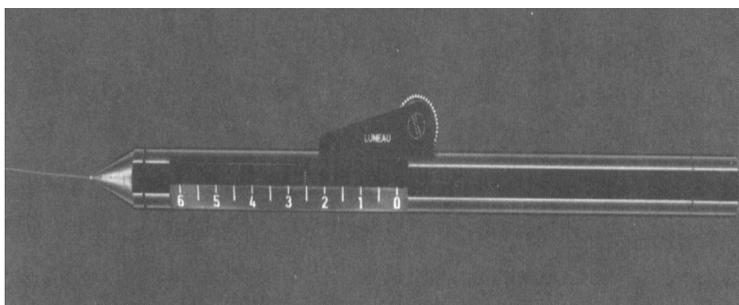


Figura 1: Estesiômetro de Cochet-Bonnet. Fonte: Arffa RC. Grayson's Diseases of the Cornea. 3a.ed. 1991⁽³²⁾.

teste, pela aproximação do filamento, mas sem tocar a córnea e, também, voltando a testar a sensibilidade corneana com maiores comprimentos do náilon.

O conceito de olho seco usado em nosso estudo foi o proposto no *Report of the National Eye Institute / Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*, relatado por Lemp MA em 1995⁽³³⁾, segundo o qual, para a

ocorrência da síndrome do olho seco é necessária a presença de instabilidade lacrimal acompanhada de danos na superfície ocular e/ou de sintomas característicos de olho seco. Com base nesta definição, construímos o algoritmo da Figura 2:

Olho seco está presente se:

BUT ≤ 8 segundos e [(F > 4 ou RB ≥ 4) ou Presença de sintomas de olho seco]

onde:

BUT= Tempo de ruptura do filme lacrimal (*Break Up Time*)

F= Escore do corante fluoresceína

RB= Escore do corante rosa bengala

Sintomas de olho seco: Vide Anexo 2.

Figura 2: Algoritmo para definir olho seco (adaptado de: Lemp M e cols. Report of the National Eye Institute / Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. The CLAO Journal 1995; 21(4):221-232⁽³³⁾)

Valores iguais ou inferiores a 8 segundos no BUT⁽³⁴⁾ foram considerados indicativos de instabilidade do filme lacrimal. A ocorrência de um escore de fluoresceína ou rosa bengala igual ou maior que 4 caracterizou dano na superfície ocular⁽³³⁾. Consideramos como presença de sintomas de olho seco associados à diabetes, a ocorrência, numa frequência igual ou maior do que “as vezes”, de um ou mais sintomas entre os avaliados no ítem 2 do Anexo 2⁽³⁵⁾.

A produção lacrimal foi avaliada pelos testes de Secreção lacrimal basal⁽³⁶⁾ e de Secreção Lacrimal sob Estímulo Máximo (Schirmer II)⁽³⁷⁾, sendo considerados anormais valores iguais ou inferiores a 5 mm⁽³⁸⁾ e a 15 mm, respectivamente⁽³⁷⁾. O equilíbrio entre a produção e o escoamento da lágrima foi verificado pelo TCR (com diluições iguais ou inferiores a 1/64 consideradas anormais), e pelo TFI (com valores iguais ou abaixo de 96 indicativos de anormalidade)⁽³⁹⁾. A realização desses dois testes está detalhada a seguir, no ítem “Roteiro da avaliação dos portadores de diabetes”.

A triagem de polineuropatia distal simétrica foi realizada por meio de um exame neurológico simplificado, constituído por três avaliações. A *sensibilidade vibratória* foi pesquisada com um diapasão de 128 Hz, cujo cabo era apoiado perpendicularmente sobre o hálux do indivíduo, ao qual era

questionado se estava sentindo “vibração” ou “tremor”. A *força muscular* foi avaliada verificando se o paciente tinha capacidade de deambular, sozinho, sobre seus calcanhares. A *sensibilidade tátil* em 4 pontos dos pés foi pesquisada com o monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 (Foot set / Sensory testing nylon filaments. Filament Project. Carville. EUA), sendo os pacientes instruídos a responder “sim” a cada toque percebido. O indivíduo era considerado como portador de polineuropatia distal simétrica se haviam alterações em, pelo menos, uma dessas três avaliações⁽⁴⁰⁾.

As provas laboratoriais foram realizadas em laboratórios do próprio HCPA. A glicemia de jejum foi determinada por método enzimático (Glico-DH, Advia 1650[®]/Bayer, Fernwald, Germany), com valores normais entre 60 e 110 mg/dl. A hemoglobina glicosilada, obtida por cromatografia de alta resolução (HPLC L-9100 Hitachi[®], Tokyo, Japan), teve seus resultados corrigidos por uma fórmula de conversão, de modo a refletir os valores validados no DCCT (entre 4.7 e 6.0%, para indivíduos normais)⁽⁴¹⁾. Valores iguais ou inferiores a 7.0% caracterizaram um bom controle glicêmico entre os portadores de diabetes⁽⁴²⁾. A albuminúria, realizada em amostras casuais de urina estéril, foi obtida por imunoturbidimetria (Cobas[®] Mira Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), sendo os valores normais de referência abaixo de 17 mg/l (valores entre 17 e 176 mg/l e acima de 176 mg/l eram classificados, respectivamente, como micro e macro albuminúria). O fator anti-nuclear foi obtido por imunofluorescência indireta e o fator reumatóide, por nefelometria, através do equipamento BN2 Behring[®] (Marburg, Germany).

4.3 Roteiro da avaliação dos portadores de diabetes

A avaliação dos portadores de diabetes foi realizada em duas consultas, com um intervalo mínimo de 14 dias entre as mesmas. Uma triagem constituída por questionário e biomicroscopia foi realizada no início da primeira avaliação. Após a concordância do paciente com o termo de consentimento informado, o mesmo era submetido a um questionário. O exame oftalmológico era realizado em ambos os olhos, conforme especificado

a seguir. Após realizar a ceratoestesiometria, era instilada 1 gota de Cloridrato de Proximetacaína 1% (Visonest[®]. Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA). Depois de 3 minutos, era instilada 1 gota de fluoresceína (fluoresceína *Strips* Ophthalmos[®] - Ophthalmos Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA) no fundo de saco conjuntival inferior e, após o paciente piscar os olhos por 10 segundos, o líquido em excesso era removido. A seguir, eram introduzidos 5 mm da extremidade proximal de uma tira do papel filtro Whatman #41 de 5 x 35 mm entre as conjuntivas bulbar e tarsal no limite temporal do terço médio da pálpebra inferior. Após 5 minutos, a tira era retirada, sendo, então, registrado seu grau de umedecimento, em milímetros, o que corresponde ao valor da secreção lacrimal basal. Uma hora depois, a coloração da fita era comparada as cores de uma grade de diluições da fluoresceína (produzida pelo mesmo fabricante do corante, especialmente para fins deste estudo), sendo o valor do TCR equivalente ao grau de diluição da fluoresceína contida na tira do paciente (Figura D). O TFI foi determinado pela divisão do resultado do teste de secreção lacrimal basal pelo respectivo TCR. O restante da avaliação oftalmológica era realizado a seguir, bem como a avaliação da polineuropatia distal. A fundoscopia era realizada sob midríase com Tropicamida 1%, (Mydriacyl[®]. Alcon Laboratórios do Brasil LTDA). A classificação da retinopatia diabética obedeceu aos critérios da Academia Americana de Oftalmologia⁽⁴³⁾. Ao final desta primeira avaliação, era realizada uma nova biomicroscopia com fluoresceína para detectar eventuais danos provocados durante o exame (os quais, caso indicado, seriam tratados com colírios lubrificantes) e era protocolada a coleta de sangue para a determinação de provas laboratoriais.

Na segunda consulta, era instilada uma gota de fluoresceína no fundo de saco inferior e solicitava-se que o paciente piscasse seus olhos por 10 segundos. Imediatamente, era avaliado o BUT e eram registrados, de modo subjetivo, achados tais como a altura do menisco lacrimal ou a presença de muco ou filamentos na superfície ocular. Após 3 minutos da instilação da gota, era verificado o escore do corante. A seguir, era instilada uma gota de rosa bengala (rosa bengala *Strips* Ophthalmos[®] - Ophthalmos Indústria e Comércio

de Produtos Farmacêuticos LTDA) e, em 15 segundos, era verificado o respectivo escore. Após, era realizado o teste de Schirmer II, com 2 minutos de duração, e procediam-se as orientações finais e os encaminhamentos necessários.

4.4 Análise estatística

A estimativa do tamanho amostral foi realizada com o auxílio do programa SAMPLES (*Sample size for comparison of two samples*), incluído no pacote estatístico PEPI (*Programs for Epidemiologists*) V3.0. Para detectar, para um nível de significância $\alpha=0.05$ e $\beta=0.20$, uma associação de magnitude moderada (de tamanho de efeito padronizado igual a 1) entre a ceratoestesiometria e outros fatores envolvidos em nosso estudo, foi estimado um tamanho amostral mínimo de 36 pacientes, sendo 18 no grupo de portadores de diabetes e/ou de olho seco e 18 no grupo dos indivíduos não portadores dessas condições.

As análises se basearam, de um modo geral, em dados colhidos do olho direito. Medidas do olho esquerdo foram consideradas nos casos em fatores de exclusão atuavam somente sobre o olho direito.

As variáveis dicotômicas foram representadas por suas quantidades e, entre parênteses, pelos respectivos percentuais na amostra avaliada. As variáveis quantitativas de distribuição normal e assimétrica foram representadas pelos valores correspondentes as suas medidas de tendência central (média \pm desvio padrão e mediana [percentil 25 - percentil 75], respectivamente).

Variáveis dicotômicas foram avaliadas em tabelas 2 x 2 e comparadas pelo teste qui-quadrado (χ^2) ou, quando indicado, pelo teste exato de Fisher. Associações entre duas variáveis quantitativas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de Student para amostras independentes (cujas razões de prevalências se referem à diferença entre as médias). Para variáveis de distribuição assimétrica foi usado o teste U de Mann-Whitney para amostras

independentes. Correlações entre duas variáveis quantitativas de distribuição assimétrica foram analisadas pelo Coeficiente de correlação de Spearman (r_s). Fatores de confusão, verificados no exame de associações entre variáveis com desfecho dicotômico, foram avaliados por meio de análise multivariada. Para esta análise, foi usado o método de Cox, com o ajuste sugerido por Breslow, utilizando uma estimativa robusta das variâncias, que permitiu que apresentássemos nossos resultados sob a forma de prevalências⁽⁴⁴⁾. Consideramos como estatisticamente significativas as diferenças detectadas com um erro alfa de 5%. As comparações entre as variáveis estudadas foram realizadas com o auxílio dos pacotes estatísticos EPI INFO 6.0 e SPSS 8.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*), e as análises multivariadas, pelo programa STATA 7.0.

5 RESULTADOS

5.1 Distribuição dos portadores de diabetes e dos não-diabéticos quanto a: idade, sexo, cor e sensibilidade corneana central

Um total de 88 pacientes diabéticos foram avaliados inicialmente. O não comparecimento a segunda consulta ou a não realização da maioria dos exames solicitados motivaram a exclusão de 17 indivíduos. Seis indivíduos foram eliminados do estudo por blefarite ou meibomite. A ocorrência de pressões intra-oculares elevadas (acima de 40 mmHg) em um paciente, a presença de fator reumatóide reagente (127 UI/ml) em um indivíduo e de fator anti-nuclear positivo (1/1280) em outro paciente levaram, também, às respectivas exclusões do estudo. A população final considerada no grupo de diabéticos foi composta por 62 indivíduos, com idades variando de 31 a 84 anos (60.61 ± 11.39 anos). Entre estes, houve 39 (62.9%) indivíduos do sexo feminino, 23 (37.1%) do sexo masculino, 42 (67.7%) brancos, 19 (30.6%) negros ou mestiços e 1 (1.6%) amarelo. A sensibilidade corneana central mediana foi de 45.0 mm [30.0-60.0]. (Tabela 1).

No grupo de não-diabéticos, com idade variando entre 44 a 78 anos (média de 57.65 ± 10.54 anos), foram estudados 20 indivíduos, sendo 11 (55.0%) do sexo masculino, e 9 (45%) do sexo feminino, com 18 (90.0%) brancos e 2 (10.0%) negros, com uma sensibilidade corneana central mediana de 60.0 mm [51.3-60.0] (Tabela 1).

5.2 Distribuição da amostra de portadores de diabetes tipo 2 quanto a: tempo de diabetes, hipoestesia corneana central, presença da síndrome do olho seco, retinopatia diabética, polineuropatia distal simétrica, hemoglobina glicosilada e albuminúria

O grupo dos portadores de diabetes apresentou um tempo de diagnóstico da doença entre 1 e 35 anos (média de 10.65 ± 9.08 anos). Hipoestesia corneana foi encontrada em 33 (53.2%) indivíduos e a síndrome do olho seco foi observada em 32 (51.6%) pacientes. Retinopatia diabética ocorreu em 54.2% dos 59 indivíduos verificados para este fim, sendo que 23 eram portadores de retinopatia diabética não proliferativa e os 9 restantes, de retinopatia proliferativa. Polineuropatia distal simétrica esteve presente em 28 (45.9%) dos 61 indivíduos avaliados. A hemoglobina glicosilada mediana foi de 7.3% [6.3-8.5] nos 55 pacientes em que foi avaliada e se manteve abaixo de 7.0% em 24 (43.6%) dos casos. A albuminúria mediana foi de 5.4 mg/l [2.5-31.0], havendo micro ou macro albuminúria em 16 (35.6%) dos 45 casos em que a pesquisa foi realizada (Tabela 1).

5.3 Distribuição, entre os portadores de diabetes tipo 2, de: sintomas de olho seco, BUT, escores de fluoresceína e/ou rosa bengala, teste de Schirmer II, teste de secreção lacrimal basal, taxa do clearance lacrimal e índice de função lacrimal

Sintomas de olho seco foram observados em 25 (40.3%) dos 62 indivíduos diabéticos avaliados. BUT alterados (≤ 8 segundos) foram observados em 39 (67.2%) e escores de fluoresceína e rosa bengala estiveram alterados (≥ 4) em 6 (10.3%) e 27 (46.6%), respectivamente, entre os 58 portadores de diabetes avaliados com esses testes. O valor do teste de Schirmer II apresentou uma mediana de 25.0 mm [18.8-30.0], com 12 (20.7%) dos pacientes com valores anormais (≤ 15 mm). Entre os 59 indivíduos diabéticos avaliados, o teste de secreção lacrimal basal apresentou valores de 9.0 mm [6.0-20.0], havendo 13 (22.0%) dos indivíduos com valores anormalmente reduzidos (≤ 5 mm). A taxa do *clearance* lacrimal (TCR) apresentou diluições de 1/64 [1/16-1/128], com 42 (71.2%) portadores de

diabetes apresentando TCR alterado ($\leq 1/64$). O índice de função lacrimal (TFI) foi de 320.0 mm [144.0-1280.0], havendo um total de 8 (13.6%) indivíduos com TFI alterado (≤ 96) (Tabela 1).

5.4 Influência da DM 2 sobre a sensibilidade corneana central

Entre os portadores de diabetes, a ceratoestesiometria foi significativamente menor do que a dos não-diabéticos (45.0 mm [30.0-60.0] x 60.0 mm [51.3-60.0] ($P=0.002$)). Os grupos de diabéticos e não-diabéticos diferiram, também, quanto à idade (60.61 ± 11.39 x 57.65 ± 10.54 ; M-W; $P=0.036$), mas não quanto ao sexo (39 (62.9%) mulheres x 11 (55.0%) mulheres; χ^2 ; $P=0.714$) ou cor (19 negros (30.6%) x 2 negros (10.0%); χ^2 ; $P=0.122$). A diferença entre as sensibilidades corneanas também se confirmou na avaliação dicotômica, já que, entre os indivíduos diabéticos, 33 (53.2%) apresentaram hipoestesia corneana, o que foi significativamente maior do que os 2 (10.0%) detectados entre os controles saudáveis (χ^2 ; RP=5.32 [IC95%:1.40-20.23]; $P=0.002$) (Tabela 1). Controlando-se o efeito da idade, esta significância se manteve presente (RP=5.06 [IC95%:1.33-19.33]; $P=0.018$). Entre os portadores de diabetes, observou-se, também, uma correlação estatisticamente significativa entre as sensibilidades corneanas centrais do olho direito e do esquerdo ($r_s=0.860$; $P<0.001$).

5.5 Associação entre a sensibilidade corneana central e a ocorrência da síndrome do olho seco na amostra de portadores de DM 2

Entre os indivíduos diabéticos, os portadores de diabetes com a síndrome do olho seco apresentaram ceratoestesiometrias medianas significativamente inferiores as daqueles sem olho seco (35.0 mm [25.0-53.8] x 52.5 mm [43.8-60.0]; M-W; $P=0.008$) (Tabela 2). Mesmo controlando o efeito da idade e do tempo de DM 2, obtivemos uma maior prevalência de hipoestesia corneana central entre os portadores da síndrome do olho seco (RP=2.11 [IC95%:1.17-3.81]; $P=0.014$), e, para cada milímetro de redução na ceratoestesiometria foi demonstrado um aumento de 1,9% na prevalência da

síndrome do olho seco nesta população (RP=0.981 [IC95%:0.967-0.996]; $P=0.015$).

Observamos uma correlação estatisticamente significativa entre a sensibilidade corneana central e o teste de Schirmer II ($r_s=0.303$; $P=0.021$), o que se manteve presente, mesmo após controlarmos os efeitos da idade e do tempo de diagnóstico da diabetes ($P=0.033$). As correlações entre a sensibilidade corneana com o teste de secreção lacrimal basal, com a taxa do *clearance* lacrimal e com o índice de função lacrimal não alcançaram significância estatística ($r_s=0.093$; $P=0.483$, $r_s=-0.025$; $P=0.849$, e $r_s=-0.004$; $P=0.977$, respectivamente).

5.6 Associações existentes entre sensibilidade corneana central dos portadores de DM 2 e outros fatores associados

Em nosso estudo, houve uma correlação estatisticamente significativa entre a sensibilidade corneana central e a idade ($r_s=-0.256$; $P=0.045$), sendo detectada, entre os portadores de DM, uma diferença significativa na sensibilidade corneana entre os indivíduos com idade maior que 60 anos e aqueles com idade até este limite (35.0 [20.0-55.0] x 50.0 [35.0-60.0]; M-W; $P=0.025$) (Tabela 3). Na comparação com o tempo de diagnóstico da diabetes, não foram detectadas associações significativas com a sensibilidade corneana ($r_s=-0.173$; $P=0.179$).

Entre os portadores de retinopatia diabética, a sensibilidade corneana não diferiu em relação a dos indivíduos diabéticos sem retinopatia (40.0 mm [25.0-55.0] x 50.0 mm [35.0-60.0]; M-W; $P=0.173$) (Tabela 4). Entre os portadores de retinopatia proliferativa, os valores das ceratoestesiometrias foram significativamente inferiores aos dos pacientes diabéticos sem esta condição (25.0 mm [22.5-35.0] x 50.0 mm [35.0-60.0]; M-W; $P=0.003$) (Tabela 5 e Figura 3). Observamos, também, nos 31 portadores de diabetes com hipoestesia corneana, um percentual substancialmente maior de retinopatia diabética proliferativa em relação aos 28 normoestésicos avaliados (8 (25.8%) x 1 (3.6%); RP=7.23 [IC95%:0.96-54.2]); Fisher; $P=0.027$. Controlando-se os efeitos da idade e do tempo de diagnóstico da diabetes, observamos uma

diferença não-significativa entre as prevalências de retinopatia proliferativa entre os indivíduos diabéticos com hipoestesia corneana em relação aos normoestésicos (RP=5.98 [IC95%:0.74-48.60]; $P=0.094$) Observou-se, ainda, que a cada milímetro de redução na ceratoestesiometria a prevalência de retinopatia diabética proliferativa aumentou em 7.56% (RP=0.924 [IC95%: 0.89-0.96]; $P<0.001$).

Não observamos, entre os diabéticos avaliados, associações estatisticamente significativas envolvendo as sensibilidades corneanas dos indivíduos com polineuropatia distal simétrica em relação aqueles sem esta condição (40.0 mm [25.0-58.8] x 50.0 mm [32.5-60.0]; M-W; $P=0.408$) (Tabela 6).

5.7 Associações existentes entre a síndrome do olho seco e outros fatores associados nos portadores de DM 2

Embora tenhamos detectado uma tendência de aumento nos percentuais da síndrome do olho seco, especialmente, após os 60 anos de idade (Figura 8) e após 10 anos do diagnóstico da diabetes (Figura 9), não observamos, em nossa amostra de diabéticos tipo 2, diferenças estatisticamente significativas entre síndrome do olho seco e idade acima ou abaixo de 60 anos (63.1 ± 10.3 x 57.9 ± 12.0 ; teste t de Student; $P=0.073$) ou entre síndrome do olho seco e tempo de diagnóstico de DM 2 acima ou abaixo de 10 anos (10.5 anos [2.5-20.0] x 6.0 anos [4.0-11.3]; M-W; $P=0.292$) (Tabela 2).

Não encontramos uma associação estatisticamente significativa na ocorrência de retinopatia diabética não proliferativa entre os indivíduos com e sem olho seco (20 (64.5%) x 12 (42.9%); χ^2 ; $P=0.160$) (Tabela 4). No entanto, os percentuais de retinopatia diabética proliferativa foram substancialmente maiores nos portadores de olho seco do que os existentes entre os indivíduos sem olho seco (8 (25.8%) x 1 (3.6%); RP=7.23 [IC95%:0.96-54.20]; Fisher; $P=0.027$) (Tabela 5). Ao controlarmos os efeitos do tempo de diagnóstico da

diabetes e da idade dos pacientes, a associação perde significância estatística (RP=6.42 [IC95%:0.74-55.80]; $P=0.092$).

Em indivíduos diabéticos com polineuropatia distal simétrica, observamos percentuais significativamente maiores de olho seco em relação aos sem a polineuropatia (19 (59.4%) x 9 (31.0%); RP=1.91 [IC95%:1.04-3.53]; χ^2 ; $P=0.05$) (Tabela 6). Controlando os efeitos da idade e do tempo de diagnóstico da diabetes, a associação perde sua significância estatística (RP=1.55 [IC95%: 0.84-2.83]; $P=0.158$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

A escolha por avaliar “pacientes”, e não “olhos”, se baseou na tendência a simetria dos achados entre os dois olhos de um mesmo paciente⁽⁴⁵⁾ - caso considerássemos 128 olhos, ao invés de 62 pacientes, poderíamos ter uma falsa dimensão do tamanho amostral. Optamos por usar, preferencialmente, dados do olho direito, e não as médias de ambos os olhos, para manter uma relação mais estreita entre todos os achados de cada exame, a despeito dessa escolha implicar num aumento na variabilidade das medidas realizadas⁽⁴⁵⁾.

Dadas as dificuldades envolvidas na distinção entre indivíduos negros e os mestiços em nosso meio, optamos, para fins da análise, por incluir os mestiços no grupo dos negros.

Consideramos nosso estudo como transversal por termos, inicialmente, reunido duas populações - uma de indivíduos portadores de DM 2 e outra de não-portadores de DM 2 - e, a seguir, obtido, em um determinado momento, informações com relação a cada um dos parâmetros avaliados. Com exceção dos cálculos de correlações, todos os demais testes estatísticos foram controlados (quanto à presença ou não das respectivas condições em estudo).

Os critérios de exclusão foram constituídos por achados que pudessem alterar a ceratoestesiometria e/ou induzir olho seco por outras etiologias, além da diabetes⁽⁴⁶⁾. Com o mesmo propósito, incluímos o fator reumatóide e o

fator anti-nuclear entre as provas laboratoriais solicitadas^(16,47). Ao nos depararmos com uma condição de urgência, em que um paciente apresentou pressões intra-oculares demasiadamente elevadas, optamos por ampliar nossos critérios de exclusão, passando a abranger, também, os indivíduos que não poderiam deixar de se submeter a um tratamento imediato que inviabilizaria sua participação em nosso estudo (no caso, devido ao uso de colírios anti-glaucomatosos).

Nossa avaliação da ocorrência da síndrome do olho seco foi obtida por meio de uma conceituação moderna e bem aceita e, ainda, levada a cabo com rigor em sua padronização – raramente são utilizadas, mesmo em trabalhos que estudam especificamente as disfunções lacrimais, micropipetas de alta precisão para a realização de testes com corantes sobre a superfície ocular. Além disso, realizamos testes relacionados à produção e a drenagem lacrimal. A razão para utilizarmos estes testes é o fato de que, se por um lado, Lemp e cols. propõem que o diagnóstico de olho seco seja baseado na realização de provas de estabilidade lacrimal, danos na superfície ocular e questionários para avaliar os sintomas, por outro, os mesmos autores destacam a importância dos testes de Schirmer e suas variantes no aprofundamento da investigação da síndrome⁽³³⁾. O TCR (tear clearance rate ou taxa do clearance lacrimal) e o TFI (tear function index ou índice de função lacrimal), desenvolvidos recentemente por Xu e cols.⁽³⁹⁾, foram usados para que, além da produção, também tivéssemos informações sobre a eficiência do mecanismo de drenagem lacrimal nos indivíduos diabéticos avaliados em nosso estudo.

A utilização do estesiômetro de Cochet-Bonnet para avaliação da sensibilidade corneana central facilitou a comparação de nossos achados com os de outros estudos, já que este dispositivo tem sido, aparentemente, o mais amplamente utilizado para este fim. Não encontramos, na literatura, um valor consagrado que definisse qual é o limiar da sensibilidade corneana central em indivíduos normais. Dados publicados nos estudos de Nielsen NV e cols.⁽¹⁴⁾ e Rogell GD⁽¹²⁾ sugerem valores entre 50 e 60mm como aceitáveis. Para manter uma alta especificidade em nossos achados, optamos por considerar, para

efeitos deste estudo, que somente as ceratoestesiometrias iguais ou inferiores a 45 mm são indicativas de hipoestesia corneana.

6.2 Distribuição amostral

Com o mesmo tipo de ceratoestesiômetro e o mesmo diâmetro do náilon utilizado em nosso estudo, Nielsen NV⁽⁴⁸⁾ observou que 83% dos portadores de diabetes e 38% dos indivíduos não-diabéticos de sua amostra apresentaram ceratoestesiometrias inferiores a 60 mm, o que se aproxima dos 72.6% e 45.0% detectados, respectivamente, em nossa amostra. Não encontramos na literatura achados similares obtidos com este estesiômetro para um ponto de corte de 45mm, que pudessem ser comparados a hipoestesia corneana central (ceratoestesiometria igual ou inferior a 45 mm) encontrada em 53.2% dos pacientes diabéticos e em 10.0% dos controles não-diabéticos de nossa amostra.

Seifart U e cols.⁽¹⁾ encontraram olho seco em 70% dos 54 portadores de diabetes tipo 2 avaliados, o que foi superior aos 51.6% verificados em nosso estudo. Conceitos distintos para a síndrome do olho seco justificam as diferenças encontradas. Em seu estudo, esses autores encontraram a presença de sintomas da síndrome do olho seco em 52.8% dos casos, a ocorrência de valores de até 5 mm no teste de secreção lacrimal basal em 26% dos indivíduos e a ocorrência de BUT até 10 segundos em 70.7% das avaliações em sua população de portadores de DM 2. Comparativamente, encontramos valores similares, com sintomas da síndrome do olho seco em 40.3%, valores do teste de secreção lacrimal basal de até 5mm em 22.0% e valores de BUT abaixo de 10 segundos em 74% dos portadores de diabetes estudados. A ocorrência de ceratopatia (escore de rosa bengala e/ou fluoresceína maior ou igual a 4) em 44.4% dos casos foi próxima aos 47 a 64% referidos por Schultz e cols.⁽⁵⁾.

Em nossa amostra, um bom controle glicêmico⁽⁴²⁾ foi observado nos 43.6% de diabéticos, que apresentaram valores de hemoglobina glicosilada

menores ou iguais a 7.0%. Os elevados percentuais de complicações crônicas da diabetes detectados em nossa amostra - retinopatia, nefropatia e polineuropatia distal simétrica foram encontrados em 54.2%, 45.9% e 35.6% dos casos, respectivamente – refletem o fato de que os indivíduos diabéticos de nosso estudo eram oriundos de um hospital terciário.

6.3 Associações encontradas no estudo

Nosso estudo detectou uma associação altamente significativa e de grande magnitude de efeito⁽⁴⁹⁾ entre a ocorrência de diabetes melito tipo 2 e a hipoestesia corneana, mesmo após controlar o efeito da idade ($P=0.018$), o que está de acordo com o que foi previamente descrito por Schwartz DE⁽¹⁷⁾. Esse achado pode ser explicado pela ocorrência de uma neuropatia diabética que envolve receptores corneanos de sensibilidade, a partir do acometimento do tronco do nervo trigêmeo⁽¹⁷⁾.

Tal como foi previamente relatado por Schwartz DE⁽¹⁷⁾, uma correlação, também de magnitude elevada⁽⁴⁹⁾, foi encontrada entre os valores da sensibilidade corneana central do olho direito e do olho esquerdo em nossa amostra de portadores de diabetes ($P<0.001$), o que dá suporte a hipótese, sugerida por aquele autor, de que a hipoestesia corneana se constitui numa expressão da polineuropatia *simétrica* da diabetes.

A correlação significativa e de efeito moderado⁽⁴⁹⁾ por nós encontrada entre o teste de Schirmer II e a sensibilidade corneana central em indivíduos diabéticos ($P=0.033$) parece estar de acordo com a hipótese referida por Andersen J e cols.⁽⁴⁾ da existência de uma conexão envolvendo a polineuropatia diabética simétrica e a ocorrência de uma redução na secreção das glândulas lacrimais principais e acessórias.

A ocorrência de uma associação estatisticamente significativa entre a hipoestesia corneana central e a ocorrência de olho seco ($P=0.014$) é inédita em estudos *in vivo* envolvendo seres humanos portadores de DM 2, e pode ser explicada, ao menos, em parte, pela redução da secreção lacrimal reflexa nesses pacientes.

Uma correlação estatisticamente significativa ($P=0.045$), entre a sensibilidade corneana central e a idade dos pacientes diabéticos foi, também, previamente descrita em 1965 por Scullica L e cols.⁽⁵⁰⁾, e, posteriormente, também por Nielsen NV⁽⁴⁸⁾. Evidenciou-se uma maior prevalência de hipoestesia corneana após os 60 anos de idade. (Figura 4).

Embora não tenhamos detectado uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de diagnóstico da DM 2 e a sensibilidade corneana ($P=0.179$), observamos um aumento progressivo dos percentuais de hipoestesia corneana com o aumento do tempo de diagnóstico da doença. Assim como ocorreu no estudo de Schwartz DE⁽¹⁷⁾, encontramos um expressivo percentual de hipoestesia corneana nos primeiros 10 anos da doença. A exemplo do que foi relatado por Nielsen e cols.⁽¹⁴⁾, verificamos uma forte elevação nos percentuais da hipoestesia corneana após os 15 anos da doença (Figura 5).

Entre os indivíduos diabéticos sem retinopatia, quase a metade apresentou ceratoestesiometria igual ou inferior a 45 mm (Figura 6), o que se opõe ao estudo de Rogell e cols.⁽¹²⁾, que, raramente detectou hipoestesia corneana em pacientes diabéticos sem retinopatia. Aquele autor observou um total de 38.4% de indivíduos diabéticos com ceratoestesiometria inferior a 60 mm, o que foi bastante inferior aos 83% descritos por Nielsen NV⁽⁴⁸⁾ ou aos 72.6% portadores de diabetes com ceratoestesiometria inferior a 60 mm observados em nosso estudo.

Mesmo após controlarmos os efeitos da idade e do tempo de diagnóstico da diabetes, observamos uma associação estatisticamente significativa entre a sensibilidade corneana central e a ocorrência de retinopatia diabética proliferativa ($P<0.001$) (Figuras 3 e 6) o que repete os achados previamente referidos por Rogell GD⁽¹²⁾.

A relação entre hipoestesia corneana e neuropatia diabética foi, recentemente, reforçada pelo estudo de Ishida e cols.⁽¹⁸⁾, em que são descritas alterações neurológicas precoces relativas a inervação corneana em ratos com diabetes induzida. Em seu estudo, Nielsen NV⁽⁴⁸⁾ observou uma associação significativa entre a ceratoestesiometria e a sensibilidade

vibratória, avaliada no dedo indicador e no hálux, por meio de um bioestesiômetro. Em nosso estudo, apesar de termos observado a tendência de ocorrer hipoestesia corneana nos indivíduos diabéticos portadores de polineuropatia distal simétrica (Figura 7), esta associação não foi estatisticamente significativa ($P=0.408$). Diferenças na sensibilidade da metodologia empregada no presente estudo⁽⁵¹⁾ em relação à utilizada por Nielsen NV⁽⁴⁸⁾ para a detecção da polineuropatia distal simétrica, podem se associar as diferenças encontradas.

Em nossa amostra de diabéticos, observamos uma associação significativa entre olho seco e retinopatia diabética proliferativa ($P=0.027$), que perdeu significância estatística ($P=0.092$) ao serem controlados os efeitos da idade e do tempo de diagnóstico da diabetes. Apesar da grande dispersão dos valores obtidos, consideramos que, dada a grande magnitude do efeito observado⁽⁴⁹⁾, esta associação possa ser importante, merecendo uma futura investigação com uma população maior de portadores de DM 2 (Figura 10). Não pudemos encontrar na literatura outras referências bibliográficas que buscassem estabelecer a mesma associação.

Schultz RO e cols.⁽⁵⁾ obtiveram uma forte associação entre ceratopatia e alterações na sensibilidade vibratória aplicada por meio de um bioestesiômetro sobre o hálux. Em nosso estudo, a associação entre a ocorrência de olho seco e a de polineuropatia distal simétrica ($P=0.05$) perdeu sua significância estatística ao controlarmos os efeitos do tempo de duração da diabetes e da idade ($P=0.158$). Diferenças na sensibilidade da metodologia empregada no presente estudo⁽⁵¹⁾ em relação à utilizada por aqueles autores para a detecção da polineuropatia distal simétrica, podem se associar as diferenças encontradas.

7 CONCLUSÕES

- Portadores de DM 2 apresentaram sensibilidades corneanas estatisticamente inferiores às dos indivíduos não-diabéticos;
- A sensibilidade corneana central apresentou uma correlação estatisticamente significativa com a idade dos indivíduos diabéticos avaliados. A hipoestesia corneana ocorreu desde os primeiros anos de DM 2 e apresentou uma prevalência mais acentuada após os 60 anos de idade e depois de 15 anos da instalação da doença;
- Houve uma correlação estatisticamente significativa entre as sensibilidades corneanas centrais dos olhos direito e esquerdo entre os indivíduos portadores de DM 2;
- Ocorreu uma correlação estatisticamente significativa, entre o teste de Schirmer II e a sensibilidade corneana central entre os portadores de DM 2;
- Entre os portadores de DM 2, a ocorrência da síndrome do olho seco se associou estatisticamente às reduções observadas na sensibilidade corneana;
- A síndrome do olho seco tendeu a acompanhar a idade e o tempo desde o diagnóstico da diabetes, com um aumento em sua prevalência após os 60 anos de idade e depois de 10 anos desde a instalação da doença;

- Houve uma associação estatisticamente significativa entre retinopatia diabética proliferativa e sensibilidade corneana;
- Quase a metade dos indivíduos diabéticos tipo 2 sem retinopatia diabética apresentaram hipoestesia corneana;
- O estudo permite supôr a existência de uma possível associação entre retinopatia diabética proliferativa e a síndrome do olho seco;
- O presente estudo foi capaz de detectar uma associação estatisticamente significativa entre polineuropatia distal simétrica e sensibilidade corneana central. Evidenciou-se, porém, uma possível tendência de elevação nos percentuais de polineuropatia distal simétrica com a redução na sensibilidade corneana entre os indivíduos portadores de DM 2;

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994 Apr; 91(2):235-9.
2. Wallcott B. Control of lacrimal gland function: Anatomy and innervation of the human lacrimal gland. Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology - Basic Sciences*. Philadelphia: WS Saunders Co; 1994. p.454-86.
3. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, Tsubota K. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: A preliminary study. *Cornea* 1996;15(4): 368-72.
4. Andersen J, Baun O, Aamand HE. Tear secretion in juvenile diabetics with and without autonomic neuropathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63(1): 93-6.
5. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic corneal neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81:107-24.
6. Sen DK, Sarin GS: Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1980 Sep; 64(9):693-5.
7. Tawata M, Aida K, Noguchi T, Ozaki Y, Kume S, Sasaki H et al. Anti-platelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. *Eur J Pharmacol* 1992; 212(1):87-92.

8. Olefsky JM. Diabetes Melito. In: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC, editores. Cecil - Tratado de Medicina Interna. 19th ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1992. p.1316-37.
9. Handelsman DJ, Turtle JR. Clinical trial of an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy. *Diabetes* 1981 Jun; 30(6):459-64.
10. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(3):288-94.
11. Jaspan JB, Towle VL, Maselli R, Herold K. Clinical studies with an aldose reductase inhibitor in the autonomic and somatic neuropathies of diabetes. *Metabolism* 1986 Apr;35(4) Suppl 1 83-92.
12. Rogell GD. Corneal hypesthesia and retinopathy in Diabetes Mellitus. *Ophthalmol* 1980; 87:229-33.
13. Riss B, Binder S, Havelec L. Die hornhautsensibilität bei Diabetes Mellitus. *Klin Mbl Augenheilk* 1982; 180:553-5.
14. Nielsen NV, Lund FS. Diabetic polyneuropathy. Corneal sensitivity, vibratory perception and Achilles tendon reflex in diabetics. *Acta Neurol Scand* 1970; 59:15-22.
15. Stevens MJ, Dananberg J, Feldman EL, Lattimer SA, Kamijo M, Thomas TP, Shindo H, Sima AA, Greene DA: The linked roles of nitric oxide, aldose reductase and (Na⁺,K⁺)-ATPase in the slowing of nerve conduction in the Streptozotocin diabetic rat. *J Clin Invest* 1994; 94:853-9.
16. Cochet P, Bonnet R. L'esthésiométrie cornéenne: réalisation et intérêt pretique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1961; 61:541-50.
17. Schwartz DE. Corneal sensibility in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974; 91:174-8.
18. Ishida N, Rao GN, Del Cerro M, Aquavella IV. Corneal nerve alterations in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1380-4.

19. Martin XY, Safran AB. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol* 1988; 33(1):28-40.
20. Tsubota K, Yamada M, Naoi S. Specular microscopic observation of human corneal epithelial abnormalities. *Ophthalmol* 1991; 98:184-91.
21. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991; 10:156-60.
22. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmol* 1990; 97:308-12.
23. Michels RG, Ryan SJ Jr. Results and complications of 100 consecutive cases of pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1975; 80:24-9.
24. Brightbill FS, Myers FL, Bresnick GH: Post-vitrectomy keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1978; 85:651-5.
25. Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI. Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1401-3.
26. Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:1076-8.
27. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:368-71.
28. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II Diabetes Mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:401-10.
29. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, Klewin KM, Schutten WH. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 79:180-99.
30. Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S. Neurotropic corneal ulcers in Diabetes Mellitus . *Am J Ophthalmol* 1977; 95:2193-6.
31. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2002; 25 Suppl 1 S 33-49.

32. Arffa RC. Tear film abnormalities. In Arffa RC, editor. *Grayson's Diseases of the cornea*. St Louis: Mosby Year Book, 1991:310-23.
33. Lemp MA (Chairman). Report of the National Eye Institute / Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal* 1995; 21(4):221-232.
34. Lee SH, Tseng SC. Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(6):736-50.
35. Bandeen-Roche K, Muñoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol & Visual Sci* 1997; 38(12):2469-75.
36. Langston DP. Ocular examination techniques and diagnostic tests. In: Langston DP, editor. *Manual of ocular diagnosis and therapy*. 4th ed. New York: Little, Brown Inc; 1996. p.1-31.
37. Tsubota K. The importance of the Shirmer test with nasal stimulation. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(1):106-8.
38. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(6):818-24.
39. Xu K-P, Yagi Y, Toda Y, Tsubota K. Tear function index: a new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 13: 84-8.
40. Costa LA. *Polineuropatia distal: Métodos diagnósticos e estadiamento em pacientes com Diabete Melito tipo 2*. Tese de Mestrado. Porto Alegre: UFRGS; 1997.
41. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R, Gross JL. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1998; 58:521-8.
42. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:S28-S32.
43. American Academy of Ophthalmology. *Diabetes 2000*. Information statement: Eye care for people with diabetes mellitus.

[captur. 2002 Sep 27] ; Disponível em:

http://www.medem.com/search/article_display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch_typ=NAU_serch

44. Hirakata VN: Alternativas de análise para um desfecho binário em estudos transversais e longitudinais. Tese de Mestrado. Pelotas:UFPEL; 1999.

45. Ray WA, O'Day DM, Head WS, Robinson R. Statistical analysis for experimental models of ocular disease: continuous response measures. *Curr Eye Research* 1985; 4(5):585-97.

46. Sato EH, Leoratti MCV. Olho seco. In: ATUALIDADES Doenças externas e córnea. DEOC/UNIFESP; 2001.

47. Farris RL. Abnormalities of the tears and treatment of dry eyes. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonnald MBL, editors .The cornea. USA 2nd ed. Butterworth-Heinemann 1998; p.109-29.

48. Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in Diabetes Mellitus. *Acta Ophthalmologica* 1978; 56:406-11.

49. Hopkins WG. A new view of statistics: a scale of magnitudes for effect statistics. *Sport Sci* [capturado em 2002 jun 20];

Disponível em: <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>

50. Scullica L, Proto F. Rilievi clinici e statistici sulla sensibilita corneale nei diabetici. *Bolletino D'Oculistica* 1965; 44:944-54.

51. American Diabetes Association / American Academy of Neurology. Reports and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11(7):592-7.

TABELAS 1 a 6

Tabela 1: Distribuição das amostras de pacientes não-diabéticos e diabéticos de tipo 2 e medidas de associação

CARACTERÍSTICA	NÃO-DIABÉTICOS		DIABÉTICOS TIPO 2		ANÁLISE ESTATÍSTICA	
	n	Valor	n	Valor	P ¹	RP [IC95%] ²
Sexo feminino	20	11 (55.0)	62	39 (62.9)	0.714 ^q	1.09 [0.84-1.41]
Idade (anos)	20	57.65 ± 10.54	62	60.61 ± 11.39	0.036^t	5.31 [0.37-10.2]
>60 anos	-	6 (30.0)	-	33 (53.2)	0.121 ^q	1.25 [0.98-1.61]
-Cor negra	20	2 (10.0)	62	19 (30.6)	0.122 ^q	1.28 [1.04-1.59]
-Escolaridade inferior à 8ª.série	-	-	50	31 (62.0)	-	-
-Tempo com DM (anos)	-	-	62	10.65 ± 9.08	-	-
>10 anos	-	-	-	24 (38.7)	-	-
-Hemoglobina glicosilada (%)	-	-	55	7.3 [6.3-8.5]	-	-
Hiperglicemia (<=7.0%)	-	-	-	24 (43.6)	-	-
Albuminúria (amostra casual)	-	-	45	5.4 [2.5-31.0]	-	-
Normoalbuminúria (<17 mg/l)	-	-	-	29 (64.4)	-	-
Microalbuminúria (17-176 mg/l)	-	-	-	11 (24.4)	-	-
Macroalbuminúria (>176 mg/l)	-	-	-	5 (11.1)	-	-
Polineuropatia distal simétrica	-	-	61	28 (45.9)	-	-
Retinopatia diabética	-	-	59	-	-	-
Ausente	-	-	-	27 (45.8)	-	-
Não proliferativa	-	-	-	23 (39.0)	-	-
Proliferativa	-	-	-	9 (15.3)	-	-
Ceratoestesiometria (mm)	20	60.0 [51.3-60.0]	62	45.0 [30.0-60.0]	0.002^U	-
<=45 mm	-	2 (10.0)	-	33 (53.2)	0.002^q	5.32 [1.40-20.23] ^V
Pressão intra-ocular (mmHg)	20	15.0 [14.0-16.0]	61	14.0 [12.5-16.5]	0.300 ^U	-
>=21 mmHg	-	1 (5.0)	-	3 (4.9)	<1.000 ^F	0.98 [0.11-8.93] ^W
Catarata ou pseudofacia	-	-	62	20 (32.3)	-	-
(*)Síndrome do olho seco	-	-	62	32 (51.6)	-	-
Sintomas da Síndrome do Olho Seco	-	-	62	25 (40.3)	-	-
BUT =< 8 segundos	-	-	58	39 (67.2)	-	-
F >=4	-	-	58	6 (10.3)	-	-
RB >=4	-	-	58	27 (46.6)	-	-
Schirmer II <=15 mm	-	-	58	12 (20.7)	-	-
Secreção lacrimal basal <=5 mm	-	-	59	13 (22.0)	-	-
TCR <=1/64	-	-	59	42 (71.2)	-	-
TFI <=96	-	-	59	8 (13.6)	-	-

¹:Indicações em negrito indicam significâncias estatísticas ($P \leq 0.050$). ²Para efeitos do cálculo da razão de prevalências (RP), o desfecho é "TER OU NÃO DM", exceto quando indicado. n: tamanho da amostra. ^t: Teste t de Student para amostras independentes. ^F: Teste exato de Fisher. ^q: Teste χ^2 . ^U: Teste U de Mann-Whitney. P =Significância estatística. RP [IC_{95%}]=Razão de prevalências para um intervalo de confiança de 95%. ^V: indica que o desfecho passa a ser a variável da respectiva linha na tabela (Ceratoestesiometria e Pressão intra-ocular). n=tamanho da amostra avaliada.

Tabela 2: Associações para o desfecho Olho seco em pacientes diabéticos tipo 2

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	VALOR ^{*2}	P ^{*1}
Sexo	Feminino	39	18 (46.2)	0.391 ^{*q}
	Masculino	23	14 (60.9)	-
Idade (anos)	Com olho seco	32	63.1 ± 10.3	0.073 ^{*t}
	Sem olho seco	30	57,9 ± 12.0	-
Cor	Negra	19	12 (63.2)	0.351 ^{*q}
	Não negra	43	20 (46.5)	-
Escolaridade	Abaixo da 8ª série	31	17 (54.8)	0.888 ^{*q}
	Igual ou acima da 8ª série	19	10 (52.6)	-
Tempo com DM (anos)	Com olho seco	32	10.5 (2.5-20.0)	0.292 ^{*U}
	Sem olho seco	30	6.00 (4.0-11.3)	-
Hemoglobina glicosilada (%)	Com olho seco	32	7.5 (6.2-8.3)	0.591 ^{*U}
	Sem olho seco	23	7.0 (6.5-9.5)	-
Pressão intra-ocular (mmHg)	Com olho seco	32	14.0 (13.0-17.0)	0.794 ^{*U}
	Sem olho seco	29	15.0 (12.0-16.0)	-
Ceratoestesiometria (mm)	Com olho seco	32	35.0 (25.0-53.8)	0.008 ^{*U}
	Sem olho seco	30	52.5 (43.8-60.0)	-
<= 45 mm	Com olho seco	32	23 (71.9)	0.005 ^{*q}
	Sem olho seco	30	10 (33.3)	-
Secreção lacrimal basal (mm)	Com olho seco	31	8.0 (5.0-12.0)	0.112 ^{*U}
	Sem olho seco	28	10.50 (6.3-20.8)	-
Schirmer II (mm)	Com olho seco	32	25.0 (14.8-30.0)	0.194 ^{*U}
	Sem olho seco	26	27.0 (23.8-30.0)	-
TCR	Com olho seco	31	32.0 (16.0-64.0)	0.263 ^{*U}
	Sem olho seco	28	64.0 (16.0-128.0)	-
TFI (mm)	Com olho seco	31	224.0 (112.0-928.0)	0.055 ^{*U}
	Sem olho seco	28	512.0 (200.0-1552.0)	-

^{*1}: Valores em negrito indicam significância estatística ($P \leq 0.050$). ^{*2}: Valores em portadores de olho seco, exceto quando indicado. ^t: Teste t de Student para amostras independentes. ^q: Teste χ^2 . ^U: Teste U de Mann-Whitney. P=Significância estatística. RP [IC_{95%}]=Razão de prevalências para um intervalo de confiança de 95%. n=tamanho da amostra avaliada. TCR: *Tear Clearance Rate* ou Taxa do *Clearance* Lacrimal. TFI: *Tear Function Index* ou Índice de Função Lacrimal. n: tamanho da amostra avaliada.

Tabela 3: Associações para o desfecho Ceratoestesiometria em pacientes diabéticos tipo 2

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	CERATOESTESIOMETRIA (mm)	P ^{*1}
Sexo	Feminino	39	45.0 [30.0-60.0]	0.647 ^{*U}
	Masculino	23	45.0 [25.0-55.0]	
Idade (anos)	> 60	33	35.0 [20.0-55.0]	0.025 ^{*U}
	<= 60	29	50.0 [35.0-60.0]	
Cor	Negra	19	40.0 [30.0-60.0]	0.477 ^{*U}
	Não negra	43	45.0 [30.0-55.0]	
Escolaridade	< 1º. grau completo	31	35.0 [25.0-55.0]	0.113 ^{*U}
	>= 1º. grau	19	50.0 [35.0-60.0]	
Tempo com DM (anos)	> 10	24	37.5 [25.0-53.8]	0.205 ^{*U}
	<= 10	38	50.0 [30.0-60.0]	
Hemoglobina glicosilada (%)	> 6	45	45.0 [27.5-55.0]	0.912 ^{*U}
	<= 6	10	35.0 [26.3-60.0]	
PIO (mmHg)	>= 21	3	35.0 [10.0-55.0]	0.359 ^{*U}
	< 21	58	45.0 [30.0-60.0]	

*1: Valores em negrito indicam significância estatística ($P < 0.050$). *U: Teste U de Mann-Whitney para variáveis independentes. n: tamanho da amostra avaliada.

Tabela 4: Associações para o desfecho Retinopatia diabética em portadores de diabetes tipo 2

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	VALOR ²	P ¹	RP [IC _{95%}]
Sexo	Feminino	38	17 (44.7)	0.090 ^q	0.63 (0.40<RR<0.98)
	Masculino	21	15 (71.4)	-	-
Idade (anos)	Com retinopatia	32	64.0 ± 9.17	0.006^t	8.22 (2.48<RR<13.97)
	Sem retinopatia	27	55.8 ± 12.2	-	-
Cor	Negra	19	9 (47.4)	0.653 ^q	0.82 (0.48<RR<1.42)
	Não negra	40	23 (57.5)	-	-
Escolaridade	Abaixo da 8ª série	29	14 (48.3)	0.721 ^q	0.83 (0.49<RR<1.43)
	Igual ou acima da 8ª série	19	11 (57.9)	-	-
Tempo com DM (anos)	Com retinopatia	32	15.0 (10.0-22.8)	<0.001^u	-
	Sem retinopatia	27	4.0 (1.0-5.0)	-	-
Hemoglobina glicosilada (%)	Com retinopatia	30	8.1 (7.2-9.4)	<0.001^u	-
	Sem retinopatia	23	6.3 (5.7-7.0)	-	-
Pressão intra-ocular (mmHg)	Com retinopatia	32	15.0 (11.0-18.0)	0.702 ^u	-
	Sem retinopatia	27	14.0 (13.0-16.0)	-	-
Ceratoestesiometria (mm)	Com retinopatia	32	40.0 (25.0-55.0)	0.173 ^u	-
	Sem retinopatia	27	50.0 (35.0-60.0)	-	-
Olho seco	Presente	31	20 (64.5)	0.160 ^q	1.51 (0.91<RR<2.48)
	Ausente	28	12 (42.9)	-	-

¹: Valores em negrito indicam significância estatística ($P < 0.050$). ²: Valores em portadores de retinopatia diabética, exceto quando indicado. ^t: Teste t de Student para amostras independentes. ^q: Teste χ^2 . ^u: Teste U de Mann-Whitney. P=Significância estatística. RP [IC_{95%}]=Razão de prevalências para um intervalo de confiança de 95%. n=tamanho da amostra avaliada.

Tabela 5: Associações para o desfecho Retinopatia diabética proliferativa em portadores de diabetes tipo 2

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	VALOR ²	P ¹	RP [IC _{95%}]
Sexo	Feminino	38	4 (10.5)	0.258 ^F	0.44 [0.13-1.47]
	Masculino	21	5 (23.8)	-	-
Idade (anos)	Com RDP	9	59.67±5.24	0.786 ^t	0.67 [-5.71-4.36]
	Sem RDP	50	60.34±12.17	-	-
Cor	Negra	19	5 (26.3)	0.131 ^F	2.63 [0.80-8.7]
	Não negra	40	4 (10.0)	-	-
Escolaridade	< 1º. grau completo	29	6 (20.7)	0.451 ^F	1.97 [0.44-8.74]
	>= 1º. grau	19	2 (10.5)	-	-
Tempo com DM (anos)	Com RDP	9	15.0 [6.5-27.5]	0.043 ^U	-
	Sem RDP	50	7.0 [3.5-15.0]	-	-
Hemoglobina glicosilada (%)	Com RDP	9	8.1 [7.3-8.4]	0.227 ^U	-
	Sem RDP	44	7.1 [6.3-8.6]	-	-
Pressão intra-ocular (mmHg)	Com RDP	9	16.0 [11.5-19.5]	0.266 ^U	-
	Sem RDP	50	14.5 [12.8-16.0]	-	-
Ceratoestesiometria (mm)	Com RDP	9	25.0 [22.5-35.0]	0.003 ^U	-
	Sem RDP	50	50.0 [35.0-60.0]	-	-
Olho seco	Presente	31	8 (25.8)	0.027 ^F	7.23 [0.96-54.2]
	Ausente	28	1 (3.6)	-	-

¹: Valores em negrito indicam significância estatística ($P < 0.050$). ²: Valores em portadores de retinopatia diabética proliferativa, exceto quando indicado. ^t: Teste t de Student para amostras independentes. ^F: Teste exato de Fisher. ^U: Teste U de Mann-Whitney. P=Significância estatística. RP [IC_{95%}]=Razão de prevalências para um intervalo de confiança de 95%. n: tamanho da amostra avaliada.

Tabela 6: Associações para o desfecho Polineuropatia distal simétrica em portadores de diabetes tipo 2

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	VALOR ^{*2}	P ^{*1}	RP [IC _{95%}]
Sexo	Feminino	38	15 (39.5)	0.303 ^{*q}	0.70 (0.41-1.19)
	Masculino	23	13 (56.5)	-	-
Idade (anos)	Sem polineuropatia	33	56.1±11.5	0.001 ^{*t}	9.58 (4.21-14.95)
	Com polineuropatia	28	65.6±9.0	-	-
Cor	Negra	18	10 (55.6)	0.486 ^{*q}	1.33 (0.77-2.28)
	Não negra	43	18 (41.9)	-	-
Escolaridade	Abaixo da 8ª série	31	18 (58.1)	0.059 ^{*q}	2.21 (0.98-4.96)
	Igual ou acima da 8ª série	19	5 (26.3)	-	-
Tempo com DM (anos)	Sem polineuropatia	33	5.0 (1.5-11.0)	0.013 ^{*u}	-
	Com polineuropatia	28	12.5 (5.0-21.8)	-	-
Hemoglobina glicosilada (%)	Sem polineuropatia	29	7.0 (6.3-9.0)	0.723 ^{*u}	-
	Com polineuropatia	26	7.6 (6.4-8.3)	-	-
Pressão intra-ocular (mmHg)	Sem polineuropatia	32	15.0 (12.3-16.0)	0.917 ^{*u}	-
	Com polineuropatia	28	14.0 (13.0-17.0)	-	-
Ceratoestesiometria (mm)	Sem polineuropatia	33	50.0 (32.5-60.0)	0.408 ^{*u}	-
	Com polineuropatia	28	40.0 (25.0-58.8)	-	-
Olho seco	Presente	32	19 (59.4)	0.050 ^{*q}	1.91 (1.04-3.53)
	Ausente	29	9 (31.0)	-	-

*1: Valores em negrito indicam significância estatística ($P < 0.050$). *2: Valores em portadores de polineuropatia distal simétrica, exceto quando indicado. *t: Teste t de Student para amostras independentes. *q: Teste χ^2 . *u: Teste U de Mann-Whitney. P=Significância estatística. RP [IC_{95%}]=Razão de prevalências para um intervalo de confiança de 95%. n: tamanho da amostra avaliada.

FIGURAS 3 a 10

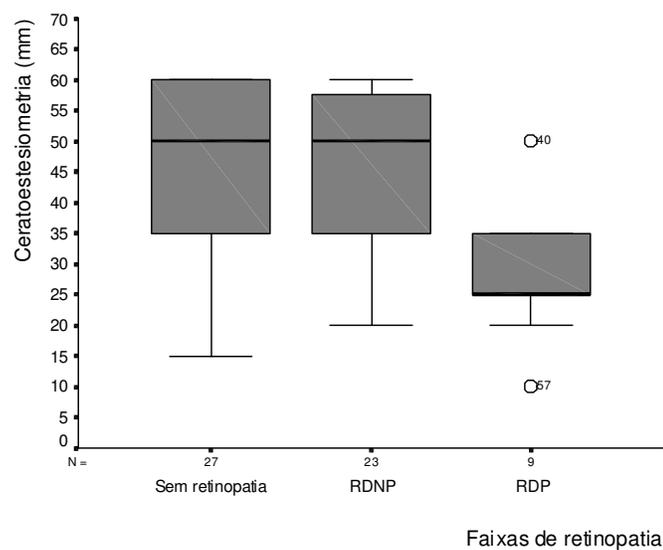


Figura 3: Box-plot da sensibilidade corneana central distribuída por faixas de retinopatia em 59 portadores de diabetes tipo 2. Nos blocos escuros estão representados os percentis 25º, 50º e 75º. As linhas horizontais abaixo e acima dos blocos definem os percentis 5º e 95º, respectivamente.

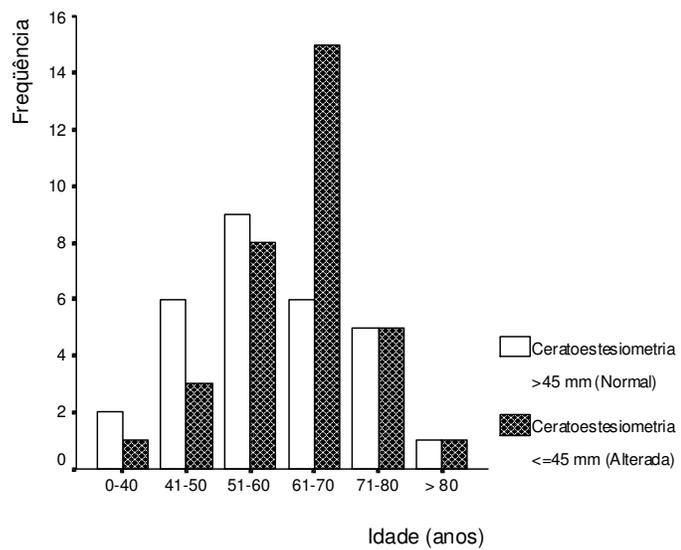


Figura 4: Distribuição, por faixas de idade, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central; frequências simples (n=62).

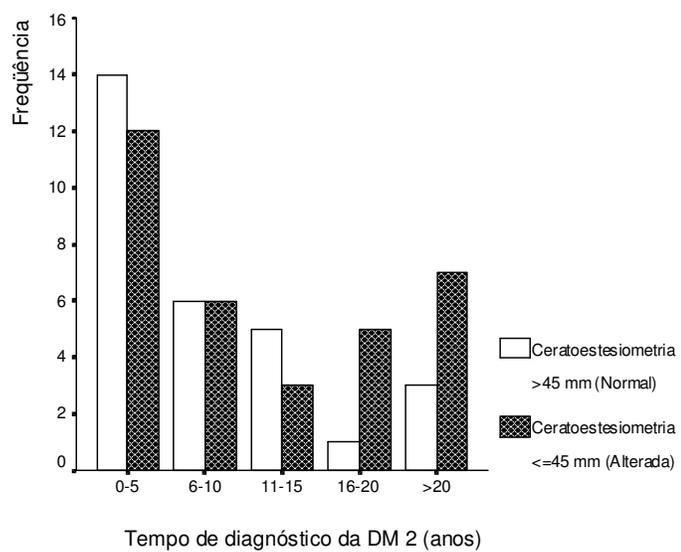


Figura 5: Distribuição, por faixas de tempo de diagnóstico da diabetes, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central; frequências simples (n=62).

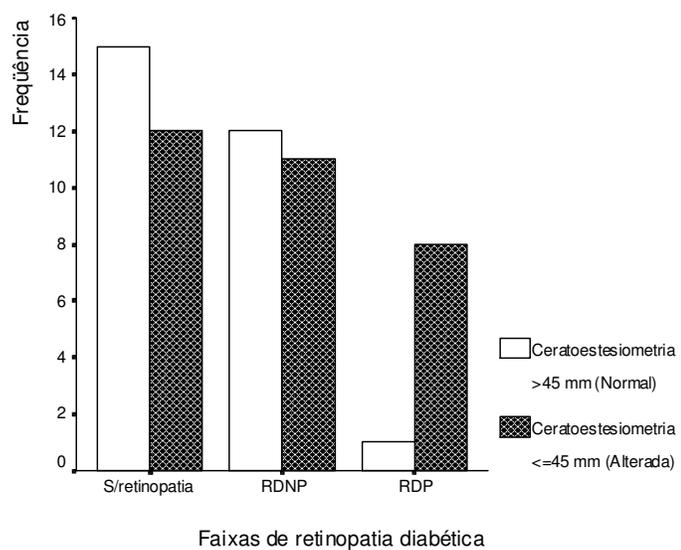


Figura 6: Distribuição, por faixas de retinopatia, dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem hipoestesia corneana central; frequências simples (n=59).

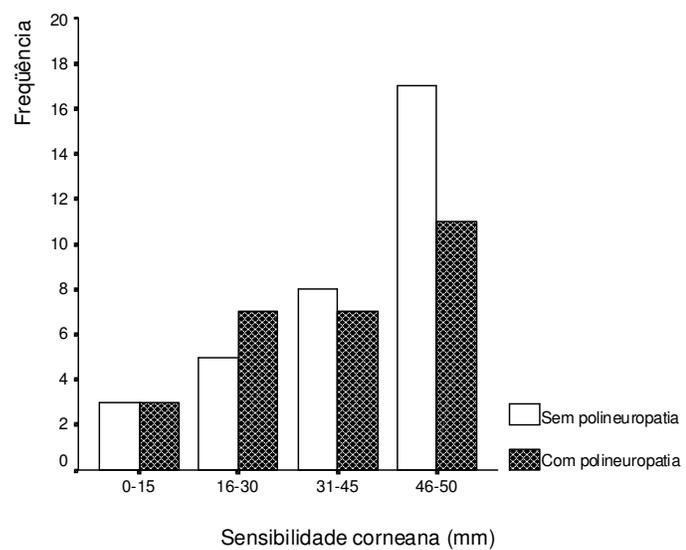


Figura 7: Distribuição por faixas de sensibilidade corneana central dos portadores de Diabetes tipo 2 com e sem polineuropatia distal simétrica ; frequências simples (n=61).

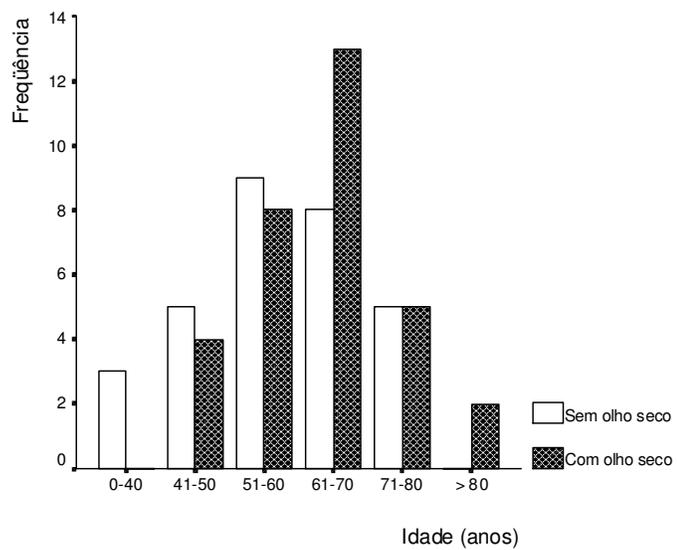


Figura 8: Distribuição por faixas de idade dos portadores de diabetes tipo 2 com e sem olho seco; frequências simples (n=62).

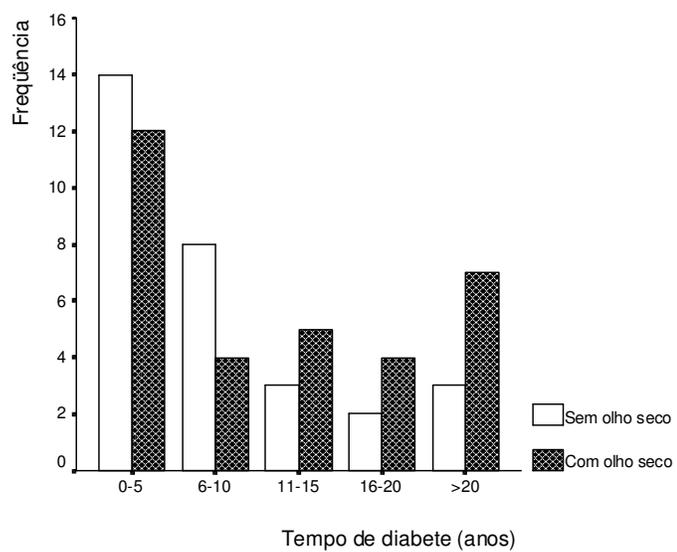


Figura 9: Distribuição, por faixas de tempo de diagnóstico da doença, dos portadores de diabetes tipo 2 com e sem olho seco; frequências simples (n=62).

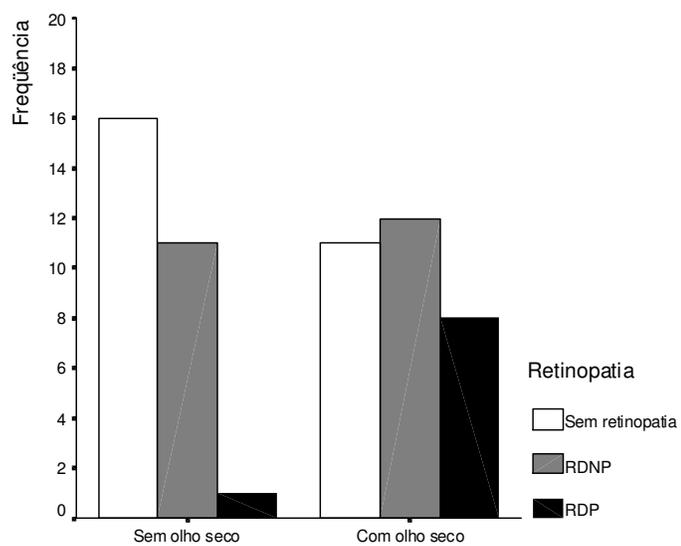


Figura 10: Distribuição do tipo de retinopatia diabética conforme a ocorrência ou não de olho seco; frequências simples (n=59). RDNP= Retinopatia diabética não proliferativa. RDP= Retinopatia diabética proliferativa.

ANEXOS 1 a 4

ANEXO 1: Consentimento Informado dos portadores de DM 2

Pesquisador principal: Dr.Daniel Fridman – HCPA, pelos fones 3316.8247 ou 9806.1363.

Acadêmica bolsista: Fabíola Kleinert – Contatos pelos fones 3316.8247 ou 9833.2942

Profs. orientador e co-orientador: Prof.Dr.Jacó Lavinsky, Prof.Dr.Rogério Friedman

Título do projeto: ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOESTESIA CORNEANA, OLHO SECO E OUTROS FATORES EM PORTADORES DE DIABETES MELITO TIPO 2

Objetivo do estudo: estudar, em diabéticos tipo 2, as relações que existem entre a sensibilidade corneana e outros achados da doença, como: neuropatia periférica, retinopatia e dados colhidos da história clínica.

Termo de consentimento:

Tenho conhecimento que a neuropatia diabética pode estar associada a uma diminuição na sensibilidade ocular, de modo que os olhos de muitos diabéticos podem ser menos sensíveis ao toque do que os dos não-diabéticos. Este achado, possivelmente um sinal precoce de neuropatia diabética, tende a causar uma diminuição na produção das lágrimas, que pode produzir uma sensação permanente de olho seco, infecções, úlceras de córnea e outros danos oculares em indivíduos predispostos.

Compreendo que, durante minha participação neste estudo, serei examinado, em média, duas vezes pelo Dr.Daniel e receberei uma guia para marcação de exames de sangue e urina próprios para o controle da diabetes, os quais, desde já, concordo em realizar. Durante as avaliações, serei submetido a um questionário, a um exame externo de meus olhos e à avaliação e fotodocumentação de meu fundo de olho. Será determinada a sensibilidade de meus olhos ao toque de um delicado fio de nylon. Serão, ainda, realizados testes com corantes para a detecção de olho seco e provas para avaliar minha produção lacrimal basal e capacidade de produzir lacrimejamento reflexo a um estímulo nasal. Serei, também, submetido a uma avaliação para neuropatia diabética por meio de estímulos aplicados em meus pés através de um fio de nylon e pela vibração de um diapasão. Ao pesquisador caberá, independentemente da realização deste estudo, registrar achados relevantes nos respectivos prontuários, entretanto, não há qualquer compromisso do pesquisador em prescrever terapias, inclusive, óculos.

Estou ciente que estou livre para participar ou não do estudo, que posso me retirar da pesquisa à qualquer momento, sem ser prejudicado em quaisquer outro atendimentos que eu esteja ou possa, no futuro vir a ser submetido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que os riscos envolvidos em minha participação são mínimos, e, ainda, que a versão original deste estudo foi revisada e aprovada pela comissão de ética deste hospital. Estou ciente que, quando não for contra-indicado, terei acesso às informações registradas sobre meu exame, sempre de acordo com a disponibilidade dos pesquisadores. Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas e, se assim o desejar, posso receber do Dr.Daniel uma cópia desta declaração de consentimento informado livre e esclarecido. Autorizo que as informações obtidas em minha avaliação possam ser revistas, apresentadas ou publicadas por pessoas ou instituições que estão relacionadas a este estudo, desde que minha identidade seja resguardada por sigilo médico.

Nome do Paciente

Assinatura

____/____/____
Data

ANEXO 2: Questionário para portadores de DM 2

1 Responda assinalando com “Sim” ou “Não”, e especifique somente quando for solicitado

	SIM	NÃO
1. Fez laser de argônio em um olho? Qual____ Quantas sessões? ____ Qdo foi a última sessão?_____	1 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fez cirurgia em um olho? Qual olho?____ Que cir? _____ Há qto tempo?	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ceratocone	3 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Usou, alguma medicação? → Caso positivo, quais? _____	4 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Usou algum colírio nos olhos? → Quais (especifique quantas gotas/dia)?_____	5 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Usou cigarros? → Caso positivo, quantos cigarros por dia, em média? _____	6 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tem reumatismo?	7 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Teve doença da tireóide?	8 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Teve doença inflamatória intestinal (RUI, D.Crohn?)	9 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Teve bronquite ou asma?	10 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Esteve grávida ou amamentou (só responda se for mulher)?	11 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Teve outro(s) problema(s) de saúde? → Caso positivo, quais? _____	12 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tem boca seca constantemente?	13 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Sintomas de olho seco?	14 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2 QUESTIONÁRIO PARA OLHO SECO

Assinale a coluna mais adequada a você	Nunca	Raro	Às vezes	Freq	Sempre
-Você costuma sentir seus olhos ressecados?	<input type="checkbox"/>				
-Você costuma ter ardência ou sensação de areia nos olhos?	<input type="checkbox"/>				
-Você costuma sentir queimação?	<input type="checkbox"/>				
-Seus olhos costumam ficar vermelhos?	<input type="checkbox"/>				
-Você costuma observar crostas em seus cílios?	<input type="checkbox"/>				
-Seus olhos costumam ficar grudados pela manhã?	<input type="checkbox"/>				

Você tem algum desconforto ocular além do que foi questionado?

→ Caso positivo, quais? : _____

ANEXO 3: Coleta de dados para portadores de DM 2

Data: ____ / ____ / ____

Nome paciente: _____ Prontuário HCPA: _____

Sexo ____ Idade: ____ Diagn.DM há (anos): ____ Cor (Br,Pr,Am,In,Mest): ____

Fone: _____ Endereço: _____

1. Só afastar nas seguintes hipóteses:

	S	N
a. DM 1 (e não 2)	a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Usou lentes de contato nos últimos 12 meses?	b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Laser de argônio AO	c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Cirurgia ocular em AO	d <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Cirurgia ocular num olho e LA no outro	e <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Edema de córnea AO	f <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Derrame, Convulsões, Esclerose múltipla, Parkinson, Alzheimer?	g <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. _____	h <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Apresentar termo de consentimento informado e colher assinatura (anexo)**3. Questionário** (anexo)**4. Ectoscopia** (para registro) (Exoftalmo / Retração palp / Lagofalmo / Ectrópio / Entrópio / Pterígio / Outros):

OD: _____

OE: _____

5. BIO sem fluoresceína (para registro):

Cirurgia palp / Blefarite / Meibomite / Triquíase / Alter.borda palpebral / AADL

Cirurgia conjuntival / Pinguécula / Hiperemia conjuntival / AADL

Cirurgia corneana / Pterígio / Dellen / AADL

Neovasos de íris

Catarata (Nuclear (I-IV) / Cortical (L/M/S) / SCP

OD: _____

OE: _____

6. Ceratoestesiometria: ____ / ____ mm* → Pingar Anestalcon e aguardar 1 minuto**7. Schirmer I** (c/ anest) (N>=4mm/2min): ____ / ____ mm (____ h ____ min) (N>=4/5min)**8 TCR:** ____ / ____ (____ h ____ min) → **TFI:** ____ / ____* → Pingar Anestalcon e aguardar 1 minuto

* → Pingar Mydriacil

9. Polineuropatia sensitiva simétrica (marcar se exame alterado)

a. Caminhar sobre os calcanhares (18+18): Alterado ()

b. Diapazão 128 Hz ponta dedão (21) D () e E ()

c. Monofil: (21)

Polpa do dedão (7) D () e E ()

Cabeça 1º. metatarsiano (7) D () e E ()

Cabeça 5º. metatarsiano (7) D () e E ()

Presente (P) / Ausente (A): _____

* → Pingar Fluoresceína

10. Tonometria: ____ / ____ mmHg às ____ h**11. Bio c/ Fluoresceína** (só controle de qualidade): _____

(Cont. ANEXO 3)

13. Fundoscopia ciclopl

OD: _____

OE: _____

14. Retorno: Sábado, ___ / ___ / ___, 8:30h**15. Solicitar exames** (Glicemia de jejum, HbA1c, Albuminúria, Urocultura, ANA, FR)**2ª.AVALIAÇÃO (22/02/02)****DATA:** ___ / ___ / ___**Código:** _____

- * → Pingar 20µl SF num strip de Fluoresceína, aguardar 30 segundos e tocar na conj.palp.inf.
- * → Iniciar a marcar o tempo (3 minutos)
- * → Pacte pisca completamente 10 x (1x/seg), fecha os olhos e gira os mesmos por 30 segundos

* → Registrar o BUT (média de 3 medidas)

16. FBUT (°) : _____ / _____ / _____ / _____ / _____ → _____ / _____ (N> 10s)

- * → Aguardar 3 minutos desde a instilação, e avaliar F corneana a 16x e feixe vertical de 3mm, na escala:(0-3;Central/Superior/Inferior/Nasal/Temporal).

17. F (0-15) : _____ / _____ (N<=3/15 / 3min)**18. BIO com fluoresceína** (menisco, muco, filamentos, demais achados subjetivos):

OD: _____

OE: _____

- * → Pingar 10µl SF num strip de RB, aguardar 30 segundos e tocar na conj.palp.inf.
- * → Iniciar a marcar o tempo (15 segundos)
- * → Pacte fecha os olhos e gira o globo 1x p/ horário e 1x p/ anti-horário
- * → Registrar RB conjuntival em 15 segundos desde a instilação, na escala: (0-3; Temporal/Temporal proximal superior/Temporal proximal inferior/Nasal proximal superior/Nasal proximal inferior/Nasal)

19. RB (0-18): _____ / _____ (N<=3/18 / 15s)

- * → Pingar 1 gota de Anestalcon e aguardar 5 minutos
- * → Secar o fundo de saco conjuntival
- * → Colocar o cotonete na abertura de cada meato médio e girar 1x
- * → Colocar os papeis AO, sem manusear c/mãos
- * → Aguardar 2 minutos e remover os papéis.
- * → Registrar imediatamente o valor do Schirmer II

20. Schirmer II reflexo (N>=16mm /2min): _____ / _____ mm (N>=16mm/2min)**21. Registrar exames** do prontuário:

ANA: _____ FR: _____

HbA1c: _____ Gli jejum: _____ Albuminúria: _____

Urocultura: _____

ANEXO 4: Consentimento informado, questionário e coleta de dados dos não portadores de DM

Pesquisador principal: Dr.Daniel Fridman – HCPA, pelos fones 3316.8247 ou 9806.1363.

Acadêmica bolsista: Fabíola Kleinert – Contatos pelos fones 3316.8247 ou 9833.2942

Profs. orientador e co-orientador: Prof.Dr.Jacó Lavinsky, Prof.Dr.Rogério Friedman

Título do projeto: ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOESTESIA CORNEANA, OLHO SECO E OUTROS FATORES EM PORTADORES DE DIABETES MELITO TIPO 2

Objetivo do estudo paralelo: validar as ceratoestesiometrias realizadas em diabéticos tipo 2, de forma a avaliar melhor as relações que existem entre a sensibilidade corneana e outros achados da doença, como neuropatia periférica, retinopatia e dados colhidos da história clínica.

Termo de consentimento:

Tenho conhecimento que a neuropatia diabética pode estar associada a uma diminuição na sensibilidade ocular, de modo que os olhos de muitos diabéticos podem ser menos sensíveis ao toque do que os dos não-diabéticos. Este achado pode estar associado a uma diminuição na produção das lágrimas, que pode produzir uma sensação permanente de olho seco, infecções, úlceras de córnea e outros danos oculares em indivíduos predispostos.

Compreendo que, durante minha participação neste estudo, além de responder a um breve questionário, serei submetido a medição da sensibilidade de meus olhos (córneas) ao levíssimo toque de um fio de náilon de menos de um décimo de 1 milímetro. Ao pesquisador caberá, independentemente da realização deste estudo, registrar achados relevantes no respectivo prontuário.

Estou ciente que, caso me negue a participar do estudo, não serei, de forma alguma, prejudicado, que os riscos envolvidos em minha participação são mínimos, e, ainda, que a versão original deste estudo foi revisada e aprovada pela comissão de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas e, se assim o desejar, posso receber do Dr.Daniel uma cópia desta declaração de consentimento informado livre e esclarecido. Autorizo que as informações obtidas em minha avaliação possam ser revistas, apresentadas ou publicadas por pessoas ou instituições que estão relacionadas a este estudo, desde que minha identidade seja resguardada por sigilo médico.

Nome do Paciente

Assinatura

____/____/____
Data

(Cont. ANEXO 4)

Data: ____ / ____ / ____ Código: _____

Nome paciente: _____ Prontuário HCPA: _____

Sexo ____ Idade: ____ Diagn.DM há (anos): ____ Cor (Br,Pr,Am,In,Mest): ____

Fone: _____ Endereço: _____

1. Só afastar nas seguintes hipóteses:

	S	N
a. DM	a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Usou lentes de contato nos últimos 12 meses?	b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Laser de argônio AO	c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Cirurgia ocular em AO	d <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Cirurgia ocular num olho e LA no outro	e <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Edema de córnea AO	f <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Derrame, Convulsões, Esclerose múltipla, Parkinson, Alzheimer?	g <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. _____		

2. BIO sem fluoresceína (AADL): _____**3. Ceratoestesiometria:** ____ / ____ mm**4. PIO, FO e outros dados** relevantes do exame: _____