

**Universidade do Minho**  
Escola de Ciências

Celeste Carla Costa Lago

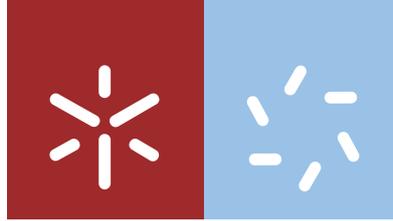
**Alteração no Tempo de Rutura Lacrimal  
e Parâmetros da Topografia Corneal  
após Instilação de Lágrima Artificial**

**Alteração no Tempo de Rutura Lacrimal e Parâmetros da  
Topografia Corneal após Instilação de Lágrima Artificial**

Celeste Carla Costa Lago

UMinho | 2018

outubro de 2018



**Universidade do Minho**  
Escola de Ciências

Celeste Carla Costa Lago

**Alteração no Tempo de Rutura Lacrimal  
e Parâmetros da Topografia Corneal  
após Instilação de Lágrima Artificial**

Dissertação de Mestrado  
Mestrado em Optometria Avançada

Trabalho realizado sob orientação da  
**Professora Doutora Madalena Lira**

## DECLARAÇÃO

Nome: Celeste Carla Costa Lago

Endereço electrónico: celestelago@hotmail.com

Telefone: 927711246

Número do Bilhete de Identidade: 13750951

Título:

Alteração no Tempo de Rutura Lacrimal e Parâmetros da Topografia Corneal após Instilação de Lágrima Artificial.

Orientador:

Professora Doutora Madalena Lira

Ano de conclusão: 2018

Mestrado em Optometria Avançada

DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA DISSERTAÇÃO.

Universidade do Minho, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Agradecimentos

Aos meus pais, irmão, cunhada e ao meu mais recente amor. Desde sempre foram aqueles que mais estranharam, sofreram e apoiaram todo o tempo investido na minha formação. Só o tempo perdido com eles sem fazer nada vale mais que uma vida inteira a estudar, por isso espero que se orgulhem!

Aos amigos e amigas que tantas vezes me perdoaram a minha ausência e já sabiam a minha desculpa.

Aos meus colegas do MOA, principalmente aqueles que se tornaram amigos de profissão e de vida e que só eles compreendem a pessoa difícil e chata que me posso tornar.

Um especial agradecimento à professora Sandra Franco por tão prontamente se dispor a ajudar no que fosse necessário e garantidamente a sua ajuda foi fulcral e direta.

A todos aqueles que se voluntariaram para fazer desta tese algo real, o meu muito obrigada!

Termino com um agradecimento a minha Orientadora, professora Madalena Lira sendo que só agora vejo que a melhor orientação que me deu foi dizer vezes sem conta “Calma, Celeste, está a correr muito bem”.

A todos vós, o meu muito obrigada e espero deixar-vos muito orgulhosos.

”É impossível, diz o Orgulho  
É arriscado, diz a Experiencia  
Não vale a pena, diz a Razão  
Tentemos, murmura o Coração.”

William Arthur Ward

## Resumo

Os sintomas de secura ocular afetam milhões de pessoas em todo o mundo e as lágrimas artificiais são hoje em dia extensamente utilizadas para o tratamento destes sintomas, hidratação, lubrificação e limpeza dos olhos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações dinâmicas na estabilidade do filme lacrimal baseada em parâmetros obtidos através da realização da topografia corneal depois de instilar lágrima artificial num grupo de sujeitos. Pretendeu-se avaliar as diferenças nos respetivos parâmetros após instilação de diferentes lágrimas disponíveis comercialmente para caracterizar a duração da sua atividade e as diferenças entre elas.

Foram selecionados 32 pacientes, aos quais foram avaliados parâmetros da película lacrimal através da realização da topografia corneal. As medidas foram realizadas inicialmente (sem lágrima) e após a colocação de lágrima, ao fim de 5, 15 e 30 minutos. As lágrimas em estudo foram a Systane Ultra (Alcon, *Novartis Company*), Systane Ultra Plus (Alcon, *Novartis Company*) e HyalDrop (Bausch & Lomb *Company*), que apresentam atualmente grande implementação no mercado português. Para a tomada de medidas foi utilizado o topógrafo Medmont E-300 (Medmont Pty.,Ltd., Melbourne, Austrália), com recurso a um *software* de análise da película lacrimal que fornece índices de avaliação da qualidade da superfície lacrimal, *Tear Film Surface Quality* (TFSQ), tempo de rutura lacrimal não invasivo (TRLNI) e área da rutura lacrimal. O inquérito Ocular Surface Disease Index (OSDI) foi aplicado inicialmente para posterior comparação de resultados dos sintomas apresentados.

Os resultados mostram que o TRLNI medido com recurso ao topógrafo de forma automática são mais baixos do que os medidos de forma manual ( $p < 0.001$ ). Após a instilação de lágrima artificial o índice TFSQ sofre alterações na forma imediata, mostrando aumento de qualidade na película lacrimal ( $p < 0.001$ ) apesar dos valores de TRLNI se manterem sem alterações significativas ( $p > 0.05$ ). As lágrimas Systane Ultra e Systane Ultra Plus são as que apresentam melhores resultados imediatamente após a colocação, no entanto ao fim de 5 minutos de aplicação todas as lágrimas perdem a sua eficácia em termos de estabilidade lacrimal. Não foi encontrada correlação entre o valor do OSDI com o TRLNI ou com o TFSQ.

Tratando-se o TFSQ de um índice de avaliação da superfície lacrimal novo e mostrando os valores de TRLNI serem tão baixos quando comparativamente com os medidos de forma manual, novos estudos devem ser feitos por forma a clarificar de que forma nos podem ajudar na deteção e tratamento do olho seco de uma forma mais eficaz.

## Abstract

Symptoms of dry eye affect millions of people around the world and artificial tears are now widely used for the treatment of these symptoms, moisturizing, lubricating and cleaning the eyes.

The objective of this work was to evaluate the dynamic changes in the stability of the lacrimal film based on parameters obtained through the corneal topography after instilling artificial tears in a group of subjects. It was intended to evaluate the differences in the respective parameters after instillation of different commercially available tears to characterize the duration of their activity and the differences between them.

Thirty-two patients were selected, and parameters of the tear film were evaluated through corneal topography. The measurements were performed initially (without tear) and after tear instillation, after 5, 15 and 30 minutes. The tears in study were Systane Ultra (Alcon, Novartis Company), Systane Ultra Plus (Alcon, Novartis Company) and HyalDrop (Bausch & Lomb Company), which currently have great implementation in the Portuguese market. The Medmont E-300 corneal topographer (Medmont Pty.,Ltd, Melbourne, Australia) was used for the measurement using a tear film analysis software that provides a lacrimal surface quality evaluation indices, Tear Film Surface Quality (TFSQ), non-invasive break-up time (NIBUT) and lacrimal rupture area. The Ocular Surface Disease Index (OSDI) survey was initially applied for later comparison of the results of the presented symptoms.

The results show that the TRLNI measured automatically using the corneal topographer are lower than those measured manually ( $p < 0.001$ ). After tear instillation, the TFSQ index changes immediately, showing an increase in lacrimal film quality ( $p < 0.001$ ), although the NIBUT values remained unchanged ( $p > 0.05$ ). The tears Systane Ultra and Systane Ultra Plus are the ones that present better results immediately after the instillation, however after 5 minutes of application all the tears lose their effectiveness. No correlation was found between the values of OSDI with NIBUT or TFSQ, Since the TFSQ is a new lacrimal surface index and the NIBUT values are so low compared to those measured manually, further studies should be done to clarify how they can help us detect and treatment of dry eye in a more effective way.

# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo .....	iv
Abstract .....	v
Abreviaturas e Siglas.....	viii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas.....	x
<b>1. Introdução.....</b>	<b>- 1 -</b>
1.1 Enquadramento e descrição da tese.....	- 1 -
1.2 Hipóteses de trabalho .....	- 1 -
1.3 Objetivos .....	- 2 -
<b>2. Revisão Bibliográfica .....</b>	<b>- 3 -</b>
2.1 Superfície Ocular .....	- 3 -
2.2 Córnea .....	- 4 -
2.3 Conjuntiva e Pálpebras.....	- 7 -
2.3.1 Conjuntiva .....	- 7 -
2.4 Película Lacrimal .....	- 9 -
2.4.1 Aparelho Lacrimal .....	- 9 -
2.4.2 Composição da película lacrimal .....	- 9 -
2.4.3 Funções da lágrima.....	- 14 -
2.4.4. Formação, secreção e rutura lacrimal.....	- 14 -
2.4.5 Fatores externos que afetam a estabilidade do filme lacrimal.....	- 15 -
2.5 Estabilidade e Avaliação da Película Lacrimal .....	- 16 -
2.6 Doença de olho seco.....	- 16 -
2.7 Tratamento da doença de olho seco .....	- 19 -
<b>3. Material e Métodos .....</b>	<b>- 22 -</b>
3.1 Desenho do estudo/Tamanho e composição da amostra .....	- 22 -
3.2 Procedimento experimental .....	- 23 -
3.3 Caracterização das lágrimas artificiais .....	- 25 -
3.4 Topografia Corneal.....	- 27 -
3.5 Avaliação da Sintomatologia e dos sinais .....	- 29 -
3.6 Análise Estatística .....	- 33 -
<b>4. Resultados e Discussão.....</b>	<b>- 35 -</b>
4.1. Caracterização da Amostra .....	- 35 -
4.2 Tempo de Rutura Lacrimal não invasivo (TRLNI/NIBUT) .....	- 39 -
4.2.1 Correlação entre o Tempo de rutura lacrimal não invasivo e o inquérito “ <i>Ocular Surface Disease Index</i> ” .....	- 47 -
4.3 <i>Tear Film Surface Quality</i> (TFSQ) médio.....	- 48 -
4.4 Tempo de Rutura Lacrimal não invasivo e <i>Tear Film Surface Quality</i> .....	- 52 -
4.5 <i>Tear Film Surface Quality</i> área .....	- 54 -
4.5.1 Correlação dos índices <i>Tear Film Surface Quality</i> médio e <i>Tear Film Surface Quality</i> área .....	- 56 -

4.6 <i>Tear Film Surface Quality</i> 0.5 segundos antes do Tempo de Rutura Lacrimal não Invasivo -	57 -
4.6.1 Correlação entre os índices <i>Tear Film Surface Quality</i> médio e o <i>Tear Film Surface Quality</i> 0.5 segundos .....	58 -
4.7 <i>Tear Film Surface Quality</i> central.....	59 -
4.7.1 Correlação entre o índice <i>Tear Film Surface Quality</i> médio e o <i>Tear Film Surface Quality</i> central .....	63 -
4.8 <i>Tear Film Surface Quality</i> inferior .....	63 -
4.8.1 Correlação entre o índice <i>Tear Film Surface Quality</i> médio e o <i>Tear Film Surface Quality</i> inferior .....	65 -
4.8.2 Correlação entre o índice <i>Tear Film Surface Quality</i> inferior e o <i>Tear Film Surface Quality</i> central .....	65 -
4.9 Fator Idade e Sexo .....	66 -
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>68 -</b>
<b>6. Trabalho Futuro .....</b>	<b>69 -</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>70 -</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>78 -</b>
7.1 Ficha Clínica.....	78 -
7.2 Questionário <i>Ocular Surface Disease Index</i> e esquema de pontuação .....	80 -
7.3 Consentimento Informado .....	81 -

## Abreviaturas e Siglas

BUT	<i>Break up time</i>
CMC	Carboximetilcelulose
DED	<i>Dry eye disease</i>
DOS	Doença de olho seco
HA	Ácido hialurónico ou hialuronato de Sódio
HPG	Hidroxipropilgumar
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HR	Humidade Relativa
K-S	Teste de <i>Kolmogorov-Smirnov</i>
K-W	Teste de <i>Kruskall-Wallis</i>
Lágrima 1	Systane Ultra
Lágrima 2	Systane Ultra Plus
Lágrima 3	Hyal-Drop Rebalance
M-W	Teste de <i>Mann-Whitney</i>
NIBUT	<i>Non Invasive Break Up Time</i>
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
PEG	Polietilenoglicol
$p$	Significância estatística
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TFOS	Tear Film and Ocular Surface Society
TFSQ	<i>Tear Film Surface Quality</i>
TRL	Tempo de rutura lacrimal
TRLNI	Tempo de rutura lacrimal não invasivo

## Índice de Figuras

FIGURA 2. 1 FIGURA REPRESENTATIVA DA SUPERFÍCIE OCULAR BANHADA PELA PELÍCULA LACRIMAL E GLÂNDULAS LACRIMAIS <sup>7</sup> .....	3 -
FIGURA 2. 2 CARACTERIZAÇÃO MICROSCÓPICA DA CÓRNEA (2016) <sup>16</sup> .....	5 -
FIGURA 2. 3 REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DO FILME LACRIMAL, DE ACORDO COM O MODELO PROPOSTO POR WOLF <sup>24</sup> (1946).....	10 -
FIGURA 2. 4 REPRESENTAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DA CAMADA LIPÍDICA CONFORME A SUA ESPESURA E COLORAÇÃO, ADAPTADO DE MAISSA C (2010) <sup>34</sup> .....	11 -
FIGURA 2. 5 CLASSIFICAÇÃO DE OLHO SECO POR <i>TEAR FILM AND OCULAR SURFACE SOCIETY</i> , 2007 <sup>48</sup> .....	18 -
FIGURA 2. 6 CLASSIFICAÇÃO DO OLHO SECO <sup>48</sup> .....	19 -
FIGURA 2. 7 REPRESENTAÇÃO DO ESQUEMA DE TRATAMENTO DE ACORDO COM O PROPOSTO POR MOSHIRFAR (ADAPTADO) <sup>49</sup> (2014) ..	20 -
FIGURA 3. 1 ESQUEMA APRESENTADO PELO <i>SOFTWARE</i> COM MAPA COLORIDO E ÍNDICE AO FIM DOS 15 SEGUNDOS DE MEDIÇÃO.....	24 -
FIGURA 3. 2 REPRESENTAÇÃO DO PROCESSO DE CAPTURA DE VÍDEO E ANÁLISE DA PELÍCULA LACRIMAL COM O TOPÓGRAFO.....	28 -
FIGURA 3. 3 APRESENTAÇÃO DOS ÍNDICES PELO <i>SOFTWARE</i> DO TOPÓGRAFO.....	32 -
FIGURA 3. 4 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TFSQ ÁREA COM O TEMPO E DO VALOR DO NIBUT APRESENTADO PELO TOPÓGRAFO.....	33 -
FIGURA 4. 1 REPRESENTAÇÃO NA IMAGEM DA ESQUERDA DAS GRELHAS PROJETADAS NA CÓRNEA COM O TEARSCOPE PLUS. NA IMAGEM À DIREITA ENCONTRA-SE A REPRESENTAÇÃO DAS MIRAS NA CÓRNEA COM O TOPÓGRAFO. ....	37 -
FIGURA 4. 2 GRÁFICO DE BARRAS COM OS RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO <i>OCULAR SURFACE DISEASE INDEX</i> (OSDI).....	38 -
FIGURA 4. 3 GRÁFICO COM A CLASSIFICAÇÃO DO OLHO SECO ATRAVÉS DOS RESULTADOS DO <i>OCULAR SURFACE DISEASE INDEX</i> NA AMOSTRA UTILIZADA, EM NUMÉRICO E PORCENTAGEM.....	38 -
FIGURA 4. 4 DIAGRAMA COM A MEDICAÇÃO EFETUADA PELOS PARTICIPANTES DURANTE O PERÍODO EM QUE DECORREU O ESTUDO.....	39 -
FIGURA 4. 5 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO MANUAL (SEGUNDOS).....	41 -
FIGURA 4. 6 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AUTOMÁTICO (SEGUNDOS).....	42 -
FIGURA 4. 7 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO PARA AS DIFERENTES LÁGRIMAS AO LONGO DE 30 MINUTOS.....	44 -
FIGURA 4. 8 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E COM A LÁGRIMA 1.....	45 -
FIGURA 4. 9 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E COM A LÁGRIMA 2.....	45 -
FIGURA 4. 10 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E COM A LÁGRIMA 3.....	46 -
FIGURA 4. 11 GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA SINTOMATOLOGIA APRESENTADA.....	47 -
FIGURA 4. 12 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> MÉDIO PARA TODOS OS PACIENTES AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM INSTILAÇÃO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL.....	48 -
FIGURA 4. 13 GRÁFICO DE DISPERSÃO E RETAS DE REGRESSÃO LINEAR ENTRE O TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO (MANUAL E AUTOMÁTICO) COM O ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> .....	52 -
FIGURA 4. 14 MIRAS A DISTORCER AO LONGO DO TEMPO NAS FIGURAS SUPERIORES. NAS FIGURAS INFERIORES VÊ-SE A INSTABILIDADE DO FILME LACRIMAL AO LONGO DO TEMPO, SENDO QUE AS CORES MAIS QUENTES REPRESENTAM A RUTURA DO FILME LACRIMAL.....	53 -
FIGURA 4. 15 GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> ÁREA PARA TODOS OS PACIENTES AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM INSTILAÇÃO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL.....	54 -
FIGURA 4. 16 REPRESENTAÇÃO DA VARIAÇÃO DO ÍNDICE TFSQ ÁREA COM O TEMPO ATÉ AO MOMENTO DO PESTANEJO.....	56 -
FIGURA 4. 17 GRÁFICO DO <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> CENTRAL PARA AS DIFERENTES LÁGRIMAS AO LONGO DE 30 MINUTOS. ....	61 -
FIGURA 4. 18 REPRESENTAÇÃO DA GRELHA DISTORCIDA APÓS RUTURA DO FILME LACRIMAL COM RECURSO AO TEARSCOPE PLUS.....	62 -

## Índice de Tabelas

TABELA 2. 1 CONCENTRAÇÃO MÉDIA DE ALGUMAS PROTEÍNAS PRESENTES NA LÁGRIMA <sup>37</sup> .....	- 12 -
TABELA 3. 1 COMPOSIÇÃO DAS LÁGRIMAS ARTIFICIAIS UTILIZADAS NESTE ESTUDO.....	- 25 -
TABELA 4. 1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E DA SALA .....	- 35 -
TABELA 4. 2 VALORES DESCRITIVOS DOS PARÂMETROS REGISTRADOS.....	- 36 -
TABELA 4. 3 TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AUTOMÁTICO VS MANUAL AO LONGO DE 15 MINUTOS E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .....	- 40 -
TABELA 4. 4 TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO MÉDIO AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .....	- 43 -
TABELA 4. 5 VALORES MÉDIOS DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA.....	- 50 -
TABELA 4. 6 VALORES MÉDIOS DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> ÁREA AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .....	- 55 -
TABELA 4. 7 CORRELAÇÃO ENTRE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> AVG E <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> ÁREA PARA TODOS OS TEMPOS E TODAS AS LÁGRIMAS .....	- 57 -
TABELA 4. 8 VALORES MÉDIOS DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> 0.5 SEGUNDOS ANTES DO TEMPO DE RUTURA LACRIMAL NÃO INVASIVO AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .	- 58 -
TABELA 4. 9 CORRELAÇÃO ENTRE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> AVG E <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> 0.5 SEGUNDOS PARA TODOS OS TEMPOS E TODAS AS LÁGRIMAS.....	- 59 -
TABELA 4. 10 VALORES MÉDIOS DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> CENTRAL AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .....	- 60 -
TABELA 4. 11 CORRELAÇÃO ENTRE O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> AVG E O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> CENTRAL PARA TODOS OS TEMPOS E TODAS AS LÁGRIMAS.....	- 63 -
TABELA 4. 12 VALORES MÉDIOS DO ÍNDICE <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> INFERIOR AO LONGO DE 30 MINUTOS SEM LÁGRIMA E PARA A LÁGRIMA 1, 2 E 3 E RESPECTIVA SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA .....	- 64 -
TABELA 4. 13 CORRELAÇÃO ENTRE O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> AVG E O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> INFERIOR PARA TODOS OS TEMPOS E TODAS AS LÁGRIMAS.....	- 65 -
TABELA 4. 14 CORRELAÇÃO ENTRE O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> INFERIOR E O <i>TEAR FILM SURFACE QUALITY</i> CENTRAL PARA TODOS OS TEMPOS E TODAS AS LÁGRIMAS .....	- 65 -

# 1. Introdução

## 1.1 Enquadramento e descrição da tese

As lágrimas artificiais são um colírio extensamente utilizado nos dias de hoje para tratamento de sintomas de olho seco, hidratação, lubrificação e limpeza dos olhos. As queixas dos pacientes são cada vez mais frequentes e esta é a maneira mais simples e imediata que os profissionais de saúde têm para o alívio de sintomas. No mercado existem diversas marcas que podem ser utilizadas no tratamento de disfunções lacrimais. Entre elas existem diferenças nas suas constituições, que podem fazer a diferença no tratamento tendo em conta o tipo de problema que está na origem do olho seco. A sua aplicação também deve ser aconselhada pelo profissional tendo em conta a sintomatologia e o tipo de lágrima artificial a aplicar. A eficácia das lágrimas artificiais na resolução de sintomatologia e sinais não é de todo clara e tendo em conta a sua elevada aplicação e aconselhamento diário parece ser um assunto de extrema importância. Todos os anos novas marcas de lágrima artificial, com componentes diversos, surgem como novo meio terapêutico e o profissional de saúde precisa de uma investigação precisa, acessível e com informação detalhada sobre o melhor método de tratamento para o seu paciente.

## 1.2 Hipóteses de trabalho

As evidências de alguns estudos, posteriormente citados, sugerem que as diferentes lágrimas existentes no mercado apresentam eficácia diferente entre si. Tais evidências sugerem a necessidade de um estudo constante das novas lágrimas presentes no mercado na atualidade, avaliando a sua eficácia ao longo de um determinado período de tempo e a comparação de resultados entre elas.

Possíveis diferenças encontradas entre si e ao longo de 30 minutos, podem trazer novas informações sobre a sua viabilidade no tratamento da síndrome de olho seco e qual a sua regularidade na aplicação.

O pressuposto atrás mencionado tornaria possível um receituário mais eficaz, colocando o profissional de saúde num nível de escolha eficiente conforme a sintomatologia e sinais dos seus pacientes.

### 1.3 Objetivos

- Estudar as alterações dinâmicas na estabilidade do filme lacrimal e nos parâmetros da **topografia ocular** após instilação de lágrima artificial.
- Inquirir sobre a duração da efetividade das lágrimas artificiais presentes no mercado após a sua instilação com recurso aos referidos parâmetros.
- Avaliar as diferenças obtidas na estabilidade entre as diferentes lágrimas artificiais em estudo após a sua aplicação e ao longo de 30 minutos.
- Perceber de que forma o resultado obtido no questionário OSDI está relacionado com os parâmetros lacrimais obtidos através da topografia corneal.

## 2. Revisão Bibliográfica

Neste capítulo são abordados alguns temas considerados relevantes para a elaboração deste estudo.

Primeiramente é descrita a constituição anatômica e fisiológica da superfície anterior do olho. A composição lacrimal, a sua estabilidade e influências na saúde ocular são também descritas tratando-se de uma parte fundamental na compreensão desta tese.

A segunda parte descreve a composição das lágrimas artificiais e influências destas na saúde ocular aquando a presença de olho seco.

### 2.1 Superfície Ocular

A superfície ocular é constituída pela córnea, conjuntiva e filme lacrimal. Estas são uma parte fundamental na visão e saúde ocular, sendo que a interface ar-filme lacrimal é a superfície refrativa com maior poder no olho. O epitélio da córnea, a conjuntiva, as glândulas lacrimais e as pestanas funcionam como um todo garantindo com o seu funcionamento conjunto a perfeita distribuição da lágrima e a proteção da superfície ocular. Qualquer alteração ou instabilidade nesta resulta em alterações significativas na qualidade da imagem retiniana e no conforto ocular<sup>1</sup>. Além das já referidas esta têm ainda como funções principais a hidratação, a oxigenação, a nutrição e a capacidade de reparação. O conhecimento da anatomia e fisiologia normal de cada uma destas superfícies é portanto fundamental para a averiguação de possíveis alterações com evidência de sinais e sintomas clínicos. A caracterização aqui feita baseia-se sobretudo em dados retirados de livros<sup>2,3,4,5,6</sup>, para além da bibliografia citada ao longo do texto.

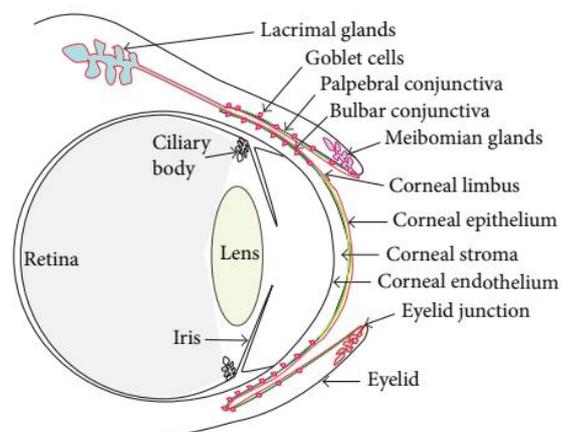


Figura 2. 1 Figura representativa da superfície ocular banhada pela película lacrimal e glândulas lacrimais<sup>7</sup>.

### 2.1.1 Sintomatologia e sinais clínicos

Os sintomas são os manifestos apresentados pelos pacientes, tratando-se do ponto essencial para a possível resolução do problema com total satisfação do paciente. Os mais frequentes são a secura ocular, a sensação de corpo estranho, ardor, comichão, sensibilidade à luz, lacrimejo e diminuição visual<sup>8</sup>.

No que se refere aos sinais vários métodos podem ser aplicados para a sua identificação, variando consideravelmente entre autores<sup>9,10,11,12</sup>, que demonstram eficácias e complexidades diferentes. Entre os métodos mais utilizados encontram-se os questionários de avaliação de sintomatologia, a hiperémia bulbar, a medição do tempo de rutura lacrimal (TRL), com diferentes métodos utilizados, e o teste de Schirmer. Esta conjugação de métodos permite chegar a um diagnóstico da doença olho seco (DOS).

A sua definição mais recente já o classifica como uma doença ocular, sendo ela: “O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada por uma perda de homeostase do filme lacrimal, e acompanhada por sintomas oculares, nos quais a instabilidade e a hiperosmolaridade do filme lacrimal, a inflamação e danos da superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos”<sup>13</sup>.

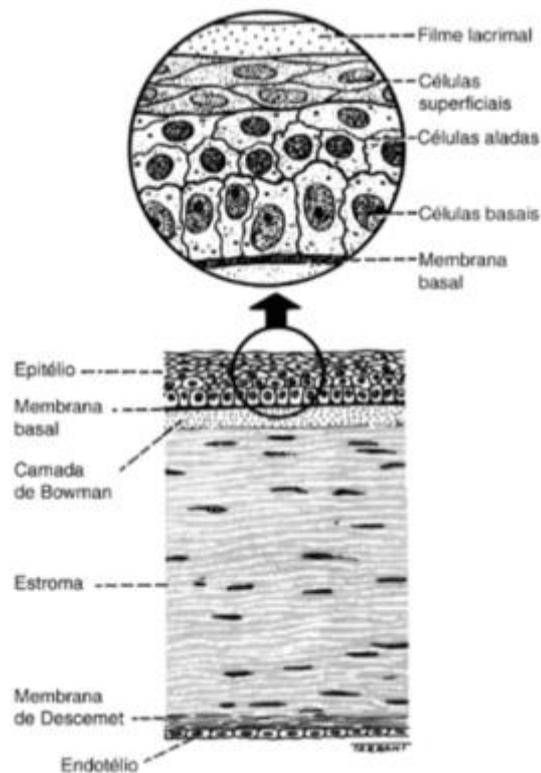
## 2.2 Córnea

A córnea é um tecido avascular e elástico de forma elíptica com um diâmetro horizontal médio de 11,7mm e um diâmetro vertical de 10,6mm. A sua transparência, com um índice de refração médio de 1,376 e raio de curvatura anterior médio de 7,8mm, podendo variar entre os 7,2mm e os 8,5mm, torna-a a lente mais potente do sistema ótico, representando 2/3 da potência total do sistema refrativo ocular (43.05 dioptrias).

A espessura da córnea varia do centro para a periferia, aplanando mais do lado nasal comparativamente ao lado temporal. No centro apresenta uma espessura de 535µm e um conteúdo em água de 78%<sup>14,15</sup>.

Situa-se na parte anterior do globo ocular, estando a sua superfície anterior em contacto direto com a película lacrimal e com a face mais posterior das pálpebras e é a responsável pela passagem da luz para a retina. A sua face posterior está em contacto com o humor aquoso.

Histologicamente é constituída por seis camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, camada de Dua, membrana de Descemet e endotélio (ver figura 2.2).



**Figura 2. 2** Caracterização microscópica da córnea (2016)<sup>16</sup>

O **epitélio** da córnea é constituído por 5 ou 6 camadas de células epiteliais escamosas estratificadas (superficiais, intermédias e basais), medindo aproximadamente 50µm. Esta é a camada mais superficial da córnea e são as 2 primeiras camadas de células que produzem mais detritos celulares para a lágrima já que se regeneram permitindo assim garantir alguma proteção à superfície corneal. Fornece-se assim uma vedação à prova de água que ajuda a prevenir a entrada de organismos patogénicos na córnea. A parte mais interna desta camada é composta pelas células basais as quais migram anteriormente para repovoar a córnea.

Além da já referida função de proteção, impedindo a passagem de água, detritos e bactérias, o epitélio absorve oxigénio e nutrientes transportados pela lágrima. Quando danificado de forma profunda poderá apresentar cicatrizes permanentes.

A **membrana de Bowman** é uma camada acelular muito fina que vai diminuindo a sua espessura ao longo do tempo. As suas fibras de colagénio fundem-se com o estroma anterior, deixando a superfície anterior lisa. Não possui capacidade regenerativa, no entanto é uma boa barreira para as lesões da córnea.

O **estroma** é a camada com mais espessura na córnea, medindo aproximadamente 500µm, o que corresponde a cerca de 90% da espessura total corneal. A sua constituição passa

fundamentalmente por uma rede de fibras de colagénio, substância fundamental e células estromais ou queratócitos. Trata-se de um tecido altamente inervado<sup>17</sup>, com capacidade cicatrizante devido aos queratócitos e que contribui para a hidratação corneal graças aos componentes da substância fundamental.

A **camada de Dua** têm uma espessura estimada de 15  $\mu\text{m}$  e é uma descoberta recente provocando ainda várias controvérsias. É uma camada acelular constituída essencialmente por colagénio, o que a torna bastante resistente.

A **membrana de Descemet** é a membrana basal do endotélio, constituída por glicoproteínas e colagénio, e mede aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  de espessura em crianças, aumentando gradualmente até aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  em adultos. Desfruta de uma grande capacidade de regeneração após processos patológicos.

O **endotélio** é formado por uma única camada de células predominantemente hexagonais que revestem a superfície posterior da córnea. A forma geométrica hexagonal das células é a maneira energeticamente mais eficaz de manter uma superfície completamente coberta diminuindo a exposição ao humor aquoso e manter a hidratação das várias camadas da córnea. Estas células não se regeneram, no entanto podem mudar o seu tamanho (polimegatismo) e a sua forma (pleomorfismo) de forma a manter esta camada estável<sup>18</sup>.

## 2.3 Conjuntiva e Pálpebras

### 2.3.1 Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa que reveste a parte interna da pálpebra, conjuntiva tarsal, e a superfície exposta da esclera, conjuntiva bulbar. É uma camada fina e transparente que têm como principal função a secreção de mucos, que são necessários para a estabilidade da película lacrimal e a transparência da córnea. Estando em contacto com a atmosfera, ajuda a proteger o olho de corpos estranhos e infeções.

A conjuntiva estende-se desde o bordo livre das pálpebras, cobrindo toda a parte interna, e cobrindo todo o globo ocular, sobre a esclera anterior. O fornix conjuntival forma a junção entre a conjuntiva bulbar e tarsal, estando solta e flexível nesta zona para o livre movimento das pálpebras e globo ocular.

#### 2.3.1.1 Glândulas da Conjuntiva

Na conjuntiva encontram-se glândulas que têm um papel muito importante na lubrificação do globo ocular. As glândulas de Henle, que se situam na conjuntiva tarsal, produzem mucina. As glândulas de Wolfring, situam-se no bordo livre periférico do tarso e no fundo de saco, produzindo a parte aquosa das lágrimas (glândulas lacrimais acessórias). As glândulas de Krause, encontram-se no fundo de saco superior e têm as mesmas funções que a glândula lacrimal principal. Glândulas de Manz, situadas na região paracorneal, são responsáveis pela secreção de uma parte da mucina presente na lágrima.

## 2.3.2 Pálpebras

As pálpebras são uma dobra fina de pele e de músculo e têm um papel fundamental na proteção dos olhos. Ajudam a espalhar a lágrima com o pestanejo, mantendo a lubrificação da córnea e a superfície ideal para a qualidade ótica. Constituem uma barreira mecânica contra as lesões, fechando-se de forma reflexa quando, por exemplo, um objeto se aproxima, aquando o contacto com um corpo estranho ou quando as pestanas se movem por efeito do vento ou impacto de pequenas partículas de pó ou areia.

A pele que reveste a pálpebra é fina e elástica, facilitando assim uma extrema expansão e regresso à forma inicial. A pálpebra superior é mais extensa que a inferior iniciando-se na linha supraciliar. A inferior estende-se do rebordo orbitário inferior até a borda ciliar. O bordo livre de ambas têm uma espessura aproximada de 2mm e um comprimento aproximado de 30mm (o que é variável segundo sujeitos e raça) e quando em contacto as pálpebras formam uma linha côncava para cima.

Os pontos lacrimais são pequenos cones avasculares, diferenciando-se pelo aspeto esbranquiçado. Na zona mais saliente da face anterior do bordo livre de ambas as pálpebras, estão presentes as pestanas, os canais lacrimais do lado interno, e na zona mais intermédia, os orifícios das glândulas de Meibomio.

### 2.3.2.1 Pestanejo

O pestanejo têm uma importância vital para a superfície ocular, mantendo a sua hidratação:

- As pálpebras quando se fecham protegem o globo ocular de impurezas como pó e corpos estranhos;
- A pressão que as pálpebras fazem quando se fecham provocam uma massagem que ativa o metabolismo ocular;
- Estimulam e distribuem as secreções glandulares sobre a lágrima;
- O fecho reflexo das pálpebras impede rompimentos dos vasos da conjuntiva e esclera durante tosse, espirros ou impactos.

Desta forma, pode-se dizer que o pestanejo pode ser voluntário, reflexo ou espontâneo. O espontâneo ou basal acontece aproximadamente entre 11 a 26<sup>19,20,21</sup> vezes por minuto e demora aproximadamente 0.3 segundos. Quando este mecanismo falha desenvolvem-se áreas secas na córnea e conjuntiva provocando olho seco e a sintomatologia subjacente.

Os valores considerados normais da frequência do pestanejo podem variar devido a fatores como a necessidade fisiológica, a concentração em tarefas, a qualidade da camada aquosa/lipídica, a abertura palpebral, entre muitas outras<sup>22,23</sup>.

## **2.4 Película Lacrimal**

A lágrima é uma estrutura dinâmica e a sua produção e distribuição é essencial para garantir a manutenção da saúde da superfície ocular perante alterações quer ambientais quer corporais<sup>1</sup>. É composta por água, enzimas, proteínas, lípidos, metabolitos, imunoglobulinas e células epiteliais esfoliadas. O seu pH é de 7.45 diminuindo ligeiramente quando fechamos os olhos por períodos prolongados. O índice de refração é de 1.336 e possui uma viscosidade variável, permitindo através do pestanejo manter a estabilidade do filme lacrimal.

Os métodos para a sua medida e análise são diversos e portanto a forma como a sua estrutura varia com as alterações que sofre em diversos ambientes e condições ainda é objeto de estudo e discrepâncias. No entanto é inegável que um filme lacrimal inviolado é essencial para manter o sistema visual são e em perfeitas funções.

### **2.4.1 Aparelho Lacrimal**

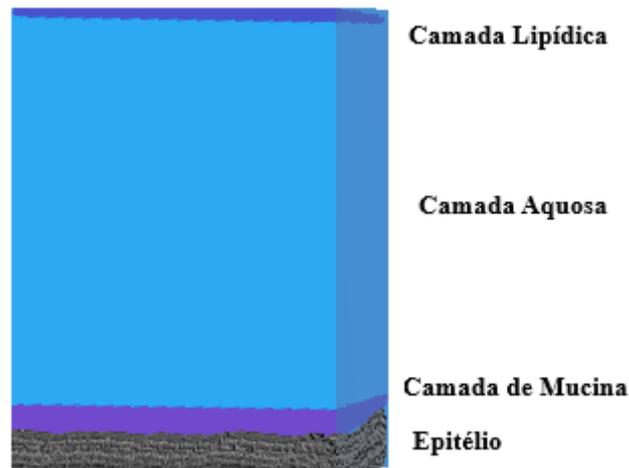
O aparelho lacrimal têm funções secretoras, de drenagem e de distribuição. Como componentes secretores temos a glândula lacrimal principal, o tecido glandular lacrimal acessório, as glândulas sebáceas das pálpebras, as células calciformes e outros secretores de mucina da conjuntiva.

As glândulas lacrimais acessórias são as de Wolfring, localizadas nas margens superiores da conjuntiva tarsal superior e inferior, e as de Krause, que se encontram no estroma conjuntival e próximas do fórnix superior e inferior. As responsáveis pela secreção de lípidos são as glândulas de Meibomio, as de Zeiss e de Moll e o muco é produzido pelas células calciformes do epitélio corneal e pelas criptas de Henle.

### **2.4.2 Composição da película lacrimal**

A película lacrimal é composta quando o fluido lacrimal produzido pela glândula lacrimal (com produção hormonal, simpática ou parassimpática<sup>17</sup>) se junta aos fluxos das glândulas acessórias,

do epitélio da córnea e das glândulas de Meibomio. O modelo estrutural ainda amplamente aceite é o proposto por Wolf, em 1946, onde se considera uma espessura do filme de 7 a 10  $\mu\text{m}$  e é distribuído como se pode ver na figura 2.3.



**Figura 2. 3** Representação esquemática da estrutura do filme lacrimal, de acordo com o modelo proposto por Wolf<sup>24</sup> (1946)

### Camada Lipídica

A camada lipídica é composta maioritariamente (> 93%) pela secreção de lípidos pelas glândulas meibomianas localizadas nas margens palpebrais<sup>25</sup>. Os restantes componentes têm contribuição por parte das glândulas de *Moll* e *Zeiss*. Esta camada é de fundamental importância na estabilização da interface ar/camada aquosa, do filme lacrimal, retardando assim a evaporação e evitando a principal causa de DOS que acontece aquando a disfunção das glândulas de Meibomio<sup>26</sup>. São portanto as suas principais funções o retardamento da evaporação da camada aquosa, mantendo a estabilidade do filme lacrimal e a lubrificação das pálpebras<sup>1,27</sup>.

A camada mais externa do filme lacrimal é também a mais fina, com 0.015 $\mu\text{m}$  a 0.160 $\mu\text{m}$  de espessura, variando conforme estudos e técnicas aplicadas<sup>28,29</sup>, constituindo apenas 0.02% da espessura total lacrimal. A sua composição lipídica varia de indivíduo para indivíduo, e com a idade<sup>30</sup>, tornando difícil a sua caracterização. No entanto, sabe-se que a podemos dividir em duas fases, a fase polar fina adjacente à camada aquosa e uma fase mais externa, espessa, não polar em contacto imediato com a fase polar e a interface aérea<sup>27,31,32</sup>. Lípidos apolares como o ácido gordo e colesterol permitem o retardamento da evaporação e a proteção ocular.

Quando existe alterações na concentração ou existência de um determinado lípido na película lacrimal toda a função da camada lipídica fica comprometida podendo levar à doença de olho seco. Existem diversos fatores, que podem estar associados a estas alterações, como sexo, medicamentos, dietas, idade ou fatores ambientais<sup>33, 34</sup>.

Esta camada pode clinicamente classificar-se também pelo seu padrão, através de visualização no biomicroscópio com reflexão especular ou com o Tearscope Plus. Guillon em 1998 classificou este padrão em seis categorias de acordo com o seu aspecto<sup>35</sup>, sendo que quanto mais espessa<sup>36</sup> a camada lipídica maior a coloração observada, como podemos ver na figura 2.4.

Tipo de Padrão lipídico	Aparência
Marmóreo (Aberto e fechado)	
Fluido	
Amorfo	
Colorido (1ª e 2ª ordem)	
Globular com cores múltiplas	

Aumento da espessura da camada



**Figura 2. 4** Representação da classificação da camada lipídica conforme a sua espessura e coloração, adaptado de Maissa C (2010)<sup>34</sup>

### Camada Aquosa

A camada aquosa é a camada intermédia do filme lacrimal, sendo segregada principalmente pela glândula lacrimal principal, localizada no ângulo temporal superior da órbita e com contribuições da glândulas lacrimal acessória e das glândulas de *Krause* e *Wolfring*.

Esta camada têm uma espessura aproximada de 7µm, representando cerca de 99,78% da espessura total da película lacrimal. É aqui que se encontram diversos nutrientes essenciais para manter as suas funções e garantir a nutrição da córnea e da conjuntiva. Entre eles encontramos eletrólitos, mucinas solúveis e diversas proteínas, sendo algumas delas descritas aqui posteriormente. Existe uma grande diversidade de proteínas existentes na lágrima, como podemos ver na tabela 2.1, contudo ainda não são conhecidas as funções de todas. Sabe-se que existem enzimas com propriedades antibacterianas e algumas imunoglobulinas têm uma parte imunológica. Reconhece-se a existência de mais de 1500 proteínas, as quais sofrem alterações com a DOS.

**Tabela 2. 1** Concentração média de algumas proteínas presentes na lágrima<sup>37</sup>

Componente	Concentração média (mg/100ml)
Proteína Total	751
Lisozima	236
Lactoferrina	184
Pre-Albumina	123
Albumina	130
Ig A	30
Ig G	12.6
Ig M	0.086
Ig E	0.01

De entre as mais significativas e estudadas temos:

A **Albumina** é produzida na glândula lacrimal principal e é uma das principais encontradas na lágrima. A sua função ainda é incerta, mas pensa-se que serve de transporte para os lípidos, já que possui capacidade de se unir a eles. Desta forma, faz o transporte das moléculas hidrofóbicas, evitando assim a contaminação da camada de mucina, contribuindo para a estabilização da película lacrimal.

A **Lisozima** provêm da glândula lacrimal principal e é também uma das principais encontradas na lágrima. A sua concentração é variável, sendo que a sua presença em quantidades maiores pode ser indicativa de disfunção lacrimal. Têm como função principal gerar uma resposta de imunidade às bactérias, destruindo algumas delas através da destruição do componente polissacarídeo das suas paredes celulares.

A **Lactoferrina** é uma glicoproteína produzida nas glândulas lacrimais principal e acessórias. A sua quantidade varia com a quantidade lacrimal. Tratando-se de uma proteína capaz de transportar o ferro ajuda na proteção bacteriana, já que retira este nutriente essencial para as bactérias, diminuindo assim a sua eficácia.

A **Transferrina** é também uma glicoproteína transportadora de ferro, no entanto a sua presença só é notória após traumatismos ligeiros na conjuntiva ou alterações lacrimais.

As **Imunoglobulinas** são glicoproteínas sintetizadas por células do plasma com funções de anticorpos. Existem cinco tipos distintos de imunoglobulinas, a IgG, IgA, IgM, IgE e a IgD, sendo a IgA a presente em maiores quantidades.

Além das referidas anteriormente, que são as encontradas com mais frequência existe uma grande diversidade de outras proteínas, como por exemplo, ácido láctico, histamina, metabólitos, glicose, noradrenalina, entre outras.

#### Camada de Mucina

Esta é a camada mais interna da película lacrimal, estando em contacto direto com o epitélio da córnea. Como já referido anteriormente, esta camada é segregada pelas células calciformes da conjuntiva com contribuições das criptas de Henle e têm uma espessura segundo o modelo proposto por Wolf e Holly<sup>21</sup> de 0.05µm, no entanto estudos mais recentes como de Prydal<sup>38</sup> dizem que a espessura lacrimal é superior ao dito por este autor e conseqüentemente a desta camada também. Sugere assim uma espessura da película lacrimal de 34 a 45 µm, sendo esta composta essencialmente por muco e não pela camada aquosa.

A função da camada de mucina é a redução da tensão superficial da lágrima e aumentar a tensão da superfície corneal e do epitélio conjuntival, ou seja, converter o epitélio hidrofóbico em

hidrofilico, de forma a permitir que a lágrima se espalhe por toda a superfície ocular. As glicoproteínas produzidas pelas células da conjuntiva são o principal componente e com a ação do pestanejo espalham-se sobre toda a superfície ocular mantendo-a protegida<sup>39</sup>.

### 2.4.3 Funções da lágrima

São várias as funções que a lágrima desempenha, podendo destacar-se:

- A **função ótica**, garantindo uma superfície homogénea entre o ar e a córnea.
- A **função lubrificante** que garante um pestanejo suave sem atrito entre a conjuntiva palpebral e a superfície ocular.
- A **função antimicrobiana** que garante uma proteção na entrada de seres patológicos.
- A **função nutritiva** garante que a córnea e a conjuntiva recebam tudo o que lhes é necessário, tal como o oxigénio, os nutrientes e as vitaminas.
- A **função de limpeza** quer de substâncias internas como o dióxido de carbono ou de substâncias que chegam à superfície ocular pelo ar até à lágrima.

### 2.4.4. Formação, secreção e rutura lacrimal

A **formação** da película lacrimal é controlada pelo sistema nervoso autónomo, ou seja, o sistema nervoso parassimpático. São os nervos trigémeo e facial que inervam a glândula lacrimal principal. O sistema nervoso simpático estimula e controla a secreção basal da glândula lacrimal principal, das glândulas acessórias e das glândulas palpebrais e da conjuntiva<sup>40</sup>. O pestanejo involuntário ou basal têm aqui o papel principal para o espalhamento de uma camada de lágrima sobre a superfície ocular mantendo a sua estabilidade e integridade.

A glândula lacrimal principal é a responsável por aproximadamente 90-95% da **secreção** lacrimal, estando os restantes 5-10% a cargo das glândulas acessórias de Krause e Wolfring. Esta produção refere-se à camada aquosa que é também a grande fatia do volume lacrimal (aproximadamente 98%). A camada lipídica é segregada pelas glândulas de Meibómio, Zeiss e Moll e a camada de mucina é segregada pelas células do epitélio, as caliciformes e as criptas de Henle. O volume do líquido lacrimal é de, aproximadamente, 5 a 10µl em pacientes normais e a sua secreção é normalmente de 1 a 2µl por minuto.

O sistema de drenagem lacrimal é constituído pelos canalículos, o saco lacrimal e os ductos lacrimais, sendo o seu início facultado pela ação de pestanejo na direção dos pontos lacrimais<sup>41</sup>. Uma parte (aproximadamente 25%) da lágrima total evapora entre pestanejos.

A **rutura** lacrimal num olho normal surge após 15 a 60 segundos após o último pestanejo devido a fatores como a evaporação e a drenagem que resulta numa diminuição da espessura lacrimal. As teorias que explicam os mecanismos de rutura tem-se sucedido ao longo do tempo. A teoria de Holly<sup>21</sup> sugere que os mecanismos de rutura provêm de desordens ocorridas na camada de mucina devido à contaminação de lípidos, da camada lipídica, que criam áreas de hidrofobicidade no epitélio corneal. Quando a camada aquosa entra em contacto com o epitélio devido a esta instabilidade, dá-se a rutura lacrimal. Ao longo do tempo, percebeu-se que não é só devido à contaminação da camada de mucina por lípidos que esta rutura surge, já que existem diversas classificações para o olho seco. Desta forma, podemos caracterizar o TRL como o intervalo de tempo decorrido entre o último pestanejo e a primeira aparição de um ponto de rutura do filme lacrimal, onde o ponto de rutura corresponde a área onde a camada aquosa entra em contacto com o epitélio como descrito anteriormente<sup>42</sup>.

#### **2.4.5 Fatores externos que afetam a estabilidade do filme lacrimal**

As condições ambientais são um dos fatores intrinsecamente relacionados com alterações da estabilidade da película lacrimal, não sendo grande parte das vezes de controlo humano. As condições ambientais podem ser internas ou externas, tornando a sua influência maior ou menor conforme a gravidade. A humidade relativa (HR), a temperatura e o fluxo de ar são as que mais afetam a película lacrimal, podendo afetar quer a quantidade quer a qualidade da lágrima, por consequência de variações na camada aquosa ou lipídica.

A idade, o género e a raça são fatores que ainda geram grande controvérsia, no entanto grande parte dos estudos considera que existe uma maior fragilidade quanto maior a idade e mais nas mulheres do que nos homens. Um artigo de revisão feito por Sweeney<sup>12</sup> mostra os vários estudos levados a cabo ao longo dos anos onde todos estes fatores são testados e analisados com pormenor.

## 2.5 Estabilidade e Avaliação da Película Lacrimal

A estabilidade do filme lacrimal pode ser medida através do tempo de rutura lacrimal. Esta ideia foi originalmente proposta por Norn<sup>43</sup>, sendo que o primeiro ponto de rutura, medido em segundos, pode ser averiguado por diversas técnicas. Após a instilação de fluoresceína contabiliza-se o tempo, em segundos, desde o último pestanejo até ao aparecimento do primeiro ponto escuro. Em condições normais, o TRL esperado corresponde a tempos iguais ou superiores a 10 segundos<sup>44</sup>. No entanto, a instilação de fluoresceína para a medição do TRL diminui a estabilidade do filme lacrimal e a sua reprodutibilidade pode ser posta em causa<sup>45</sup>. O TRL pode ser afetado por fatores como a experiência clínica, pestanejo parcial, técnicas de iluminação e no que se refere à fluoresceína, também o seu pH, concentração, tipo de fluoresceína e quantidade podem levar a variações nas medições. Surgem então técnicas não invasivas para a medição do TRL.

Vários instrumentos clínicos são usados para medir o tempo de rutura lacrimal não invasivo (TRLNI), detetando a rutura sem a necessidade de instilação de fluoresceína, com a observação de miras projetadas sobre a superfície ocular. Entre os instrumentos utilizados temos o queratómetro, o topógrafo e o *Tearscope Plus*, sendo que aquele que permita uma avaliação num diâmetro maior vai, conseqüentemente, fornecer uma informação mais completa sobre a estabilidade da película lacrimal<sup>12</sup>.

As técnicas não invasivas normalmente recorrem a projeção de uma grelha na superfície corneal, permitindo a visualização da rutura lacrimal quando em algum ponto da grelha surge uma distorção das suas linhas. Estas técnicas não devem envolver instilação de fluoresceína, o pestanejo deve ser natural, não forçado ou suprimido e não deve haver contacto entre os instrumentos e o olho ou as pestanas. Além disso é importante garantir que as metodologias usadas não afetem substancialmente o ambiente ocular, como o aumento da temperatura ocular pelo sistema de iluminação levando a uma evaporação forçada.

## 2.6 Doença de olho seco

A síndrome de olho seco é uma das condições de saúde ocular mais comumente relatadas e o seu diagnóstico torna-se cada vez mais urgente e relevante. Como já citado anteriormente a doença de olho seco é definida pelo *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS) por "O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada por uma perda de

homeostase do filme lacrimal, e acompanhada por sintomas oculares, nos quais a instabilidade e a hiperosmolaridade do filme lacrimal, a inflamação e danos da superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos”<sup>13</sup>. TFOS é um grupo de trabalho criado por especialistas que se debatem sobre a **DOS**, desde a sua etiologia, sintomas, sinais, tratamentos, entre outros.

Trata-se de um tema em constante atualização com descobertas contínuas e preciosas para ajudar o paciente no combate diário contra esta doença. A prevalência da **DOS** com e sem sintomas varia desde 5 a 50%. Quando baseada apenas em sinais a sua prevalência é ainda mais variável podendo atingir 75% em algumas populações<sup>46</sup>. Estas variações devem-se a dificuldade de criar critérios para a consideração de olho seco nos diferentes estudos levados a cabo pelos investigadores<sup>13</sup>.

A sua definição criada em 2017 na TFOS teve como base o facto de o olho seco não se tratar apenas de um problema de quantidade ou qualidade, mas um problema multifatorial, ou seja, um diferente número de causas ou influências. A definição inclui o termo “doença”, pois considera-se que tendo implicações na qualidade de vida se trata de um problema patológico.

A película lacrimal deve fornecer lubrificação e proteção à superfície ocular, além de permitir manter uma superfície refrativa ótima de modo a garantir uma boa performance visual. Quando alguma destas funções falha podemos fisiologicamente dizer que houve uma perda de homeostase, tratando-se do próximo passo na investigação de olho seco através de biomarcadores<sup>47</sup>.

Podemos classificar a **DOS** como vemos na figura 2.5, pelo TFOS.

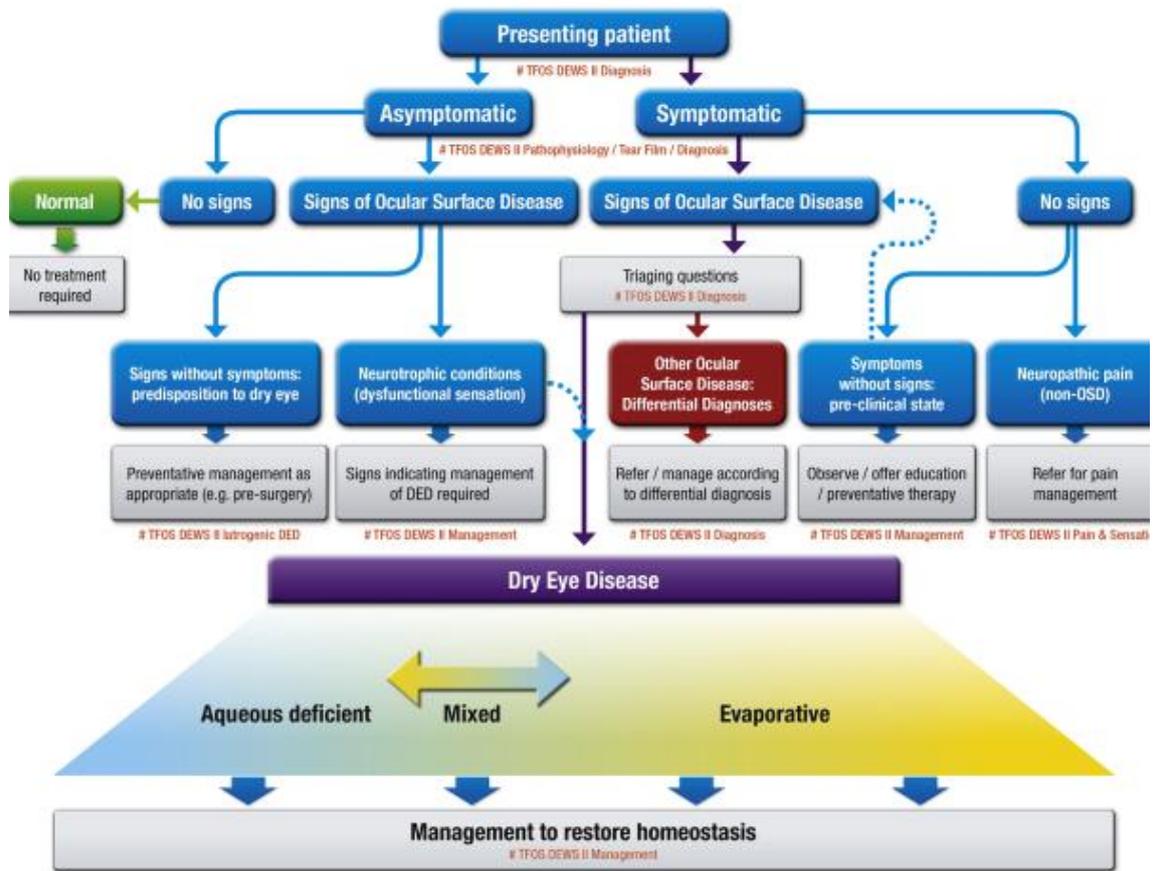


Figura 2. 5 Classificação de olho seco por *Tear Film and Ocular Surface Society* , 2007<sup>48</sup>

Esta classificação de olho seco seguia ainda a classificação por problemas de deficiência aquosa ou evaporativa. No entanto estes investigadores chegaram ao consenso de que os sintomas são uma parte muito importante na sua classificação, podendo existir **olho seco** sem sintomas<sup>47</sup>, mas com sinais ou o contrário. Desta forma, surge uma classificação por sintomas já que estes são um dos principais motivos das consultas mais regulares de optometria e oftalmologia. Assim, tendo em conta a sintomatologia podemos seguir o esquema proposto na figura 2.6 para um diagnóstico mais correto.

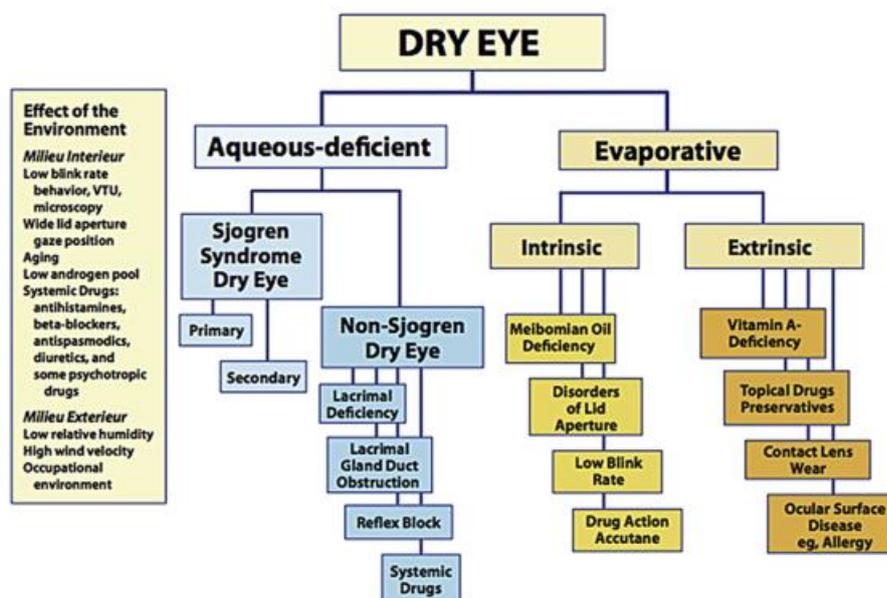


Figura 2. 6 Classificação do olho seco<sup>48</sup>

O diagnóstico de olho seco deve ser feito com um conjunto de exames com alta sensibilidade e especificidade de forma a obter de forma inequívoca o correto diagnóstico e decidir possíveis tratamentos tendo em conta a sua etiologia.

Neste estudo foram usados dois testes diferentes, primeiramente o inquérito Ocular Surface Disease Index (OSDI) para avaliar a presença de sintomatologia e poder classificar através dos sintomas a presença ou não de olho seco. Em segundo foi avaliado o TRILNI, além de outros índices descritos posteriormente, com recurso ao Topógrafo.

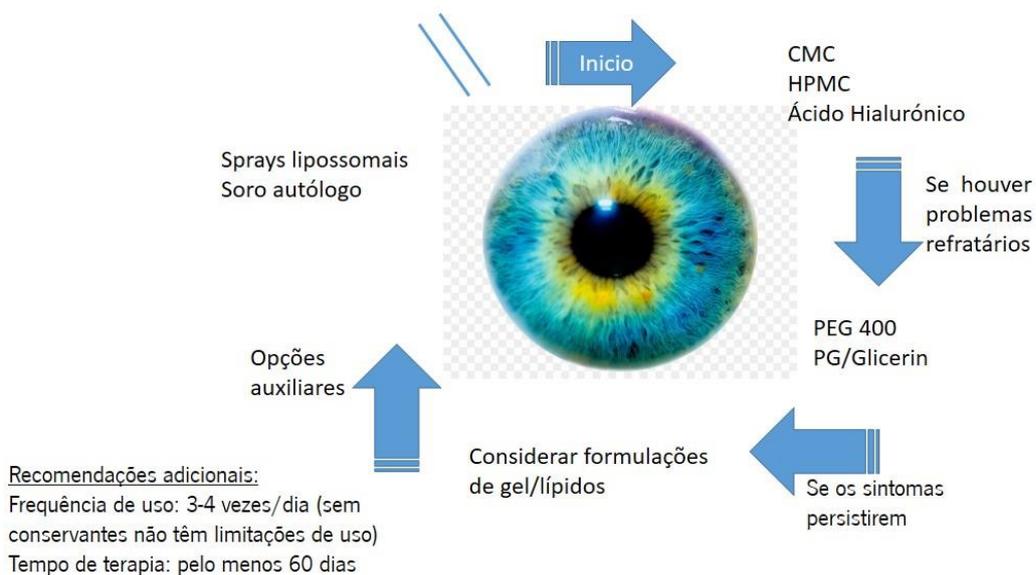
## 2.7 Tratamento da doença de olho seco

Após a identificação do olho seco coloca-se a questão “qual o tratamento mais adequado?”. De uma forma geral, as lágrimas artificiais são a primeira escolha de clínicos e pacientes, já que é um tratamento simples, com custos reduzidos, não invasivo e com baixos efeitos secundários. No entanto, tendo em conta a oferta atual do mercado surge mais um desafio quer para os profissionais, quer para os pacientes, a escolha da melhor lágrima artificial<sup>49</sup>.

Vários estudos<sup>50,51,52,53</sup> têm sido levados a cabo de forma a facilitar a decisão do clínico, tendo em conta a etiologia da DOS e a composição das diferentes marcas de lágrima presentes no momento.

Moshirfar em 2014 fez um artigo de revisão onde selecionou vários artigos que realizassem comparações entre diferentes lágrimas artificiais presentes no mercado. Verificou a sua eficácia

tendo em conta questionários de sintomas, avaliação de hiperémia e exames objetivos como TRLNI e acuidade visual. Um total de 18 estudos foram analisados, sendo que as conclusões gerais demonstraram que a maioria das lágrimas artificiais se mostrava um tratamento eficaz. De entre todas as lágrimas estudadas, a composição pode ter influência na melhoria de sintomas e sinais tendo em conta a etiologia da **DOS**. O autor decidiu propor um método de tratamento por forma a ajudar o profissional na escolha do tratamento mais eficaz a aplicar conforme as necessidades do paciente, como podemos ver na figura 2.7.



**Figura 2. 7** Representação do esquema de tratamento de acordo com o proposto por Moshirfar (adaptado)<sup>49</sup> (2014)

Esta proposta aplica-se apenas para as lágrimas incluídas no estudo de revisão, no entanto fornece uma ideia geral de como lidar com o tratamento do olho seco mediante a etiologia e a composição das lágrimas artificiais ao nosso dispor na atualidade. Neste caso, aquelas que contêm como ingrediente ativo carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou ácido hialurónico (ou hialuronato de sódio-HA) são as que demonstram uma melhoria de sintomatologia e portanto as primeiras a ser usadas para aumentar o conforto<sup>54, 55</sup>. O hialuronato de sódio é um hidratante eficaz que liga a água, nutrientes e iões purificantes (como o potássio, magnésio, cálcio e sódio) à superfície do olho para permitir uma máxima hidratação e alívio.

Quando a acuidade visual se encontra afetada deve considerar-se, segundo esta revisão, a inclusão de lágrimas artificiais que contenham polietilenoglicol (PEG), sendo que este pode ser encontrado com diferentes referências como PEG 400, PEG 8000, entre outros, devido ao seu peso molecular. Este componente tal como os anteriores aumentam a duração do alívio.

A fase seguinte acontece quando os sintomas persistem o que requer a passagem para lágrimas com componentes lipídicos mais fortes por forma a evitar a evaporação da lágrima. Entre estes podemos incluir lágrima em forma de gel, *sprays* lipossomais<sup>52, 56</sup> ou lágrimas mais viscosas.

No que se refere à frequência de utilização deve-se ter em conta se a lágrima prescrita contém conservantes (geralmente aquelas que se apresentam em frasco) ou não (geralmente encontram-se em unidoses)<sup>57</sup>. No primeiro caso para evitar um dano epitelial provocado por estes a frequência não deve ultrapassar três colocações (1 gota apenas) por dia<sup>58</sup>. No segundo caso não existem restrições. Para poder verificar um alívio constante de sintomatologia aconselha-se um uso durante um período não inferior a 60 dias.

### 3. Material e Métodos

No presente capítulo são descritos os materiais, métodos e instrumentos utilizados durante a fase experimental. Primeiramente é retratada a tipologia e protocolo do estudo e são abordados os aspetos relativos à composição da amostra. Seguidamente são descritos os procedimentos clínicos, as características das lágrimas artificiais utilizadas e os parâmetros registados. Finalizando, descreve-se a metodologia da estatística aplicada e os testes paramétricos e não paramétricos utilizados.

#### 3.1 Desenho do estudo/Tamanho e composição da amostra

Este estudo foi uma experiência observacional, longitudinal e mascarada. As medições foram feitas com recurso ao topógrafo MEDMONT E300 (Medmont Internacional Pty Ltd, Austrália), não tendo o sujeito conhecimento de qual a lágrima aplicada para cada medição.

O tamanho da amostra necessário foi calculado utilizando o calculador de tamanho de amostras de *Harvard* ([http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/js/js\\_crossover\\_quant.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html)) e com base nos valores de NIBUT médios de  $11.2 \pm 6.8$  (seg.) para pessoas saudáveis. Para garantir uma potência de 80% numa comparação dependente de médias do valor de NIBUT, um tamanho da amostra de 32 pacientes foi necessário para um nível de significância de 0.05 considerando um desvio padrão de 6.8 e uma diferença entre medidas de 5 segundos<sup>59</sup>.

A seleção da amostra foi feita perante a comunidade universitária tendo em conta a necessidade de seguimento e tomada de medidas com equipamento existente na universidade. Os critérios de exclusão passavam pela presença de cirurgia ocular, infeção ou inflamação da córnea ou conjuntiva, história médica positiva, medicação tópica, gravidez ou história de intolerância ou hipersensibilidade a qualquer dos componentes das lágrimas em estudo. Esta investigação segue os princípios da Declaração de Helsínquia, e os sujeitos que participaram no estudo assinaram um termo de consentimento informado, após explicação clara de todos os procedimentos a realizar (anexo 7.3), de acordo com o comité de ética.

Inicialmente cada sujeito respondeu ao inquérito OSDI validado em português (anexo 7.2)<sup>60</sup>. Para a realização de medidas eram agendadas duas visitas dentro do mesmo horário e nas mesmas condições de temperatura e humidade da sala. Para evitar influências externas foi feita uma

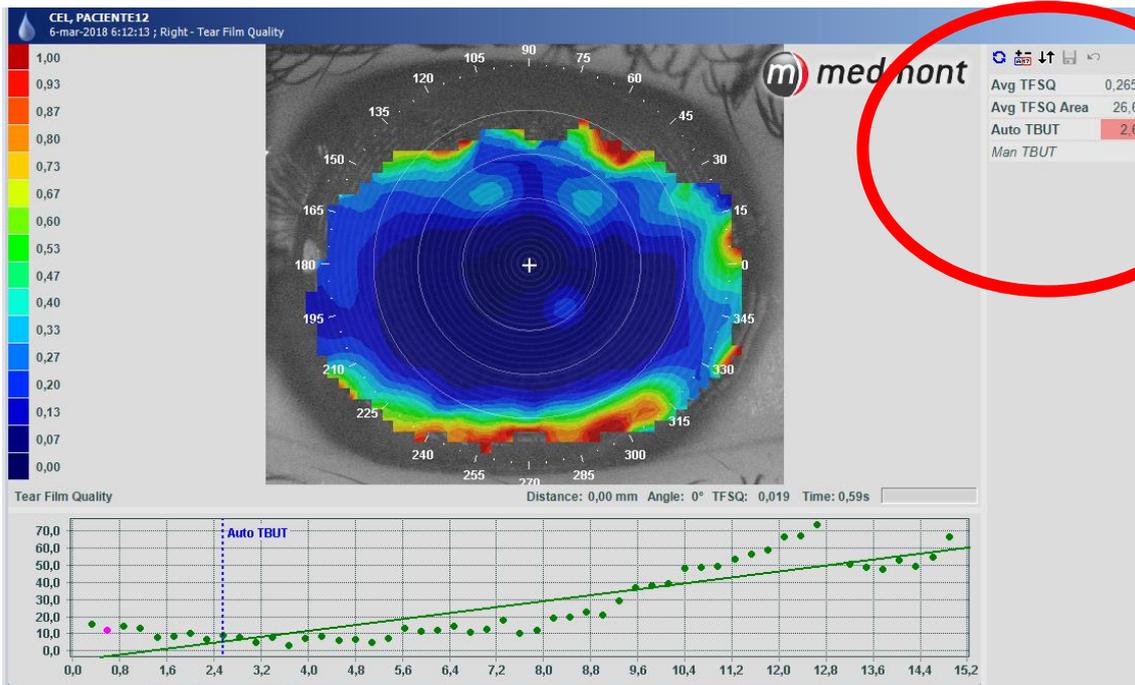
tabela de aleatorização para a ordem da colocação das diferentes lágrimas com recurso ao *site* de randomização (<http://www.randomization.com/>). Foram registadas medidas para um total de 36 pacientes (6 do sexo masculino e 30 do sexo feminino) com idades compreendidas entre os 19 e os 49 anos (média de  $26 \pm 7$  anos).

### 3.2 Procedimento experimental

Após a angariação de voluntários e a explicação breve sobre em que consiste o estudo, com a assinatura do Consentimento informado, procedia-se ao preenchimento da ficha clinica (anexo 7.1). Nesta era atribuído um número ao paciente, com anotação do género, idade, data e hora da primeira medição, temperatura e humidade da sala na altura da medição e resultado do questionário OSDI que o paciente já tinha preenchido.

Através da tabela de aleatorização era decidido quais as lágrimas a utilizar na primeira visita, com anotação aos 0, 5, 15 e 30 minutos dos valores de NIBUT automático, índice *Tear Film Surface Quality* (TFSQ), TFSQ área, TFSQ 0.5 segundos antes do TRLNI, TFSQ inferior e TFSQ central. Após o voluntário sair era analisado o vídeo em cada tempo como se o valor de TRLNI fosse medido com recurso ao Tearscope Plus, onde é anotado o valor da rutura considerado pelo observador com recurso a um cronómetro manual. Todos os índices serão descritos pormenorizadamente á frente, no subcapítulo 3.5.2, referente à topografia.

Na primeira visita eram realizadas medidas ao olho direito (OD) e olho esquerdo (OE) com o controle de um cronómetro e na segunda visita repetia-se o procedimento para as restantes lágrimas. Para as medições foi colocada apenas uma gota de cada lágrima no olho a medir e iniciado de imediato o cronómetro após 3 a 4 pestanejos permitindo eliminar o excesso lacrimal. Este era instruído a pestanejar e olhar para o LED preto no centro dos anéis. Quando pedido o sujeito pestanejava duas vezes e mantinha o olho aberto o máximo de tempo possível. De forma automática é iniciado um vídeo, neste caso, estipulado para duração máxima de 15 segundos que grava as imagens a partir das quais calcula os diferentes índices e apresenta um mapa colorido com a distribuição da lágrima por toda a córnea (ver figura 2.7). Caso o voluntário pestaneje antes dos 15 segundos o vídeo termina automaticamente.



**Figura 3. 1** Esquema apresentado pelo *software* com mapa colorido e índice ao fim dos 15 segundos de medição

Para a segunda visita tinha-se sempre em conta o horário da primeira medição, ou seja, quem realizasse a primeira visita no período da manhã deveria fazer a segunda medição no mesmo período<sup>61</sup>.

### 3.3 Caracterização das lágrimas artificiais

Neste estudo três lágrimas artificiais foram alvo de avaliação. Foram escolhidas pela forte implementação no mercado atual, sendo elas a Systane Plus (lágrima 1) e Systane Ultra Plus (lágrima 2) e a Hyal-Drop Rebalance (lágrima 3). As características de cada lágrima são apresentadas na tabela 3.1.

**Tabela 3. 1** Composição das lágrimas artificiais utilizadas neste estudo

<i>Lágrima</i>	<i>Systane®* Ultra (1)</i>	<i>Systane®* Ultra Plus (2)</i>	<i>Hyal-Drop Rebalance® (3)</i>
<i>Fabricante</i>	Alcon	Alcon	Bausch & Lomb
<i>Composição</i>	PEG 400 Propilenoglicol HPG Sorbitol Aminometilpropanol Ácido Bórico	PEG 400 Propilenoglicol HA HPG Sorbitol Aminometilpropanol Ácido Bórico Borato de Sódio EDTA disódico Citrato de Sódio Cloreto de potássio Cloreto de sódio	PEG 8000 HA Ácido Bórico Cloreto de cálcio Cloreto de magnésio Vitamina B12 Cloreto de potássio Cloreto de sódio Água esterilizada Oxyd®
	Polyquad® (cloreto de de polidrónio) 0.001%	Polyquad® (cloreto de de polidrónio) 0.001%	

**Notas:** Alcon® a Novartis Company, \*Marca comercial da Novartis; Systane®, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA; hyal-Drop Rebalance®, Bausch & Lomb Incorporated ou afiliados.

Abreviaturas: PEG, polietilenoglicol; HÁ, Hialuronato de Sódio; HPG, hidroxipropilguar.

As duas primeiras lágrimas descritas na tabela 3.1 têm na sua composição o composto **PEG 400**, uma molécula hidrofílica, com baixo peso molecular e que é encontrada com frequência em diversas formulações para usos quer comerciais, quer industriais. Um dos exemplos com maior importância é o seu uso em lubrificantes pessoais, nos quais facilmente se combina com glicerina, aumentando assim a sua função de duração do alívio da sintomatologia após a sua aplicação em lágrimas artificiais. Na terceira lágrima este composto encontra-se também

presente, mas com um peso molecular superior, o que significa que quimicamente pode ser mais difícil de trabalhar pois a sua forma física é mais sólida.

O **propilenoglicol** está presente na lágrima 1 e 2. Trata-se de um composto orgânico usado para vários fins, mas essencialmente como hidratante em medicamento, lubrificante e aditivo alimentar humectante. A sua função é, portanto, equivalente a do PEG, aumentando assim a eficácia lubrificante destas lágrimas.

O **Hialuronato de sódio**, presente nas lágrimas 2 e 3, tal como descrito no capítulo anterior aumenta a hidratação e o alívio dos sintomas através da sua capacidade de ligação, mantendo componentes essenciais à superfície do olho<sup>62, 63</sup>.

**Hidroxiopropilglicol** é um composto equivalente ao Hialuronato de sódio, um polímero viscoso que pode reduzir a fricção ocular e os sintomas de olho seco<sup>62, 64, 65</sup>. A sua interação com os lípidos da superfície ocular permitem a redução da evaporação e aumentar a estabilidade do filme lacrimal<sup>66</sup>. No artigo de Rangarajan, de 2015, demonstra-se que os compostos HA e HPG são mais efetivos juntos do que em separado, sendo que aumentam a hidratação e a lubrificação e podem proteger a superfície ocular de danos provocados pelo olho seco. Neste caso, apenas a lágrima 2 os utiliza em simultâneo.

O composto **Sorbitol** presente nas lágrimas 1 e 2 permite controlar a viscosidade, tratando-se de um composto não iónico biocompatível, usado como regulador de tonicidade.

O **aminometilpropanol** utilizado também apenas nas lágrimas 1 e 2 é um ajustador de pH, permitindo controlar o pH por forma a aproxima-lo do pH da lágrima natural.

Todos os componentes apresentados na constituição de cada uma das lágrimas, apesar de diferentes em nome, composição, peso molecular, quantidades, entre outras, passam apenas por escolhas realizadas pelo fabricante aquando a criação de cada uma das lágrimas tendo em conta as pesquisas mais recentes. No entanto as suas funções são parecidas e combinadas por forma a aumentar a função lubrificante, hidratante e preventiva de evaporação da película lacrimal. Segundo o artigo de Morshirfar, já citado anteriormente, pode-se concluir que as três lágrimas em estudo são passíveis de usar na primeira fase de tratamento da DOS. No entanto, quando utilizadas em casos de olho seco após 60 dias sem resolução de sintomatologia seria aconselhado passar para outras lágrimas com maior efeito, por exemplo, sobre a camada lipídica da lágrima, pois possivelmente aqui a DOS será já mais avançada, necessitando um tratamento mais viscoso, com recurso a géis ou sprays de lipossomas.

O **ácido Bórico** presente nas três lágrimas é usado para tratar infecções possivelmente causadas pelo olho seco. Os seus sais como o Borato de Sódio e o Borato de cálcio também presentes em algumas lágrimas artificiais são antissépticos.

O **cloreto de Sódio**, o **cloreto de Potássio**, o **cloreto de Cálcio** e todos os outros cloretos presentes servem precisamente para repor estes componentes à lágrima natural, essenciais para manter a sua estabilidade.

A **vitamina B12** presente na lágrima 3 têm uma atividade antioxidante e melhora a epitelização e a reinervação corneal, ajudando no alívio e desconforto ocular.

Tendo em conta que as três lágrimas utilizadas neste estudo são fornecidas em frascos de 10 ml existe a necessidade de terem na sua composição conservantes. Neste caso a lágrima 1 e 2, sendo do mesmo fornecedor, utilizam o Polyquad e a lágrima 3 utiliza o Oxyd.

### 3.4 Topografia Corneal

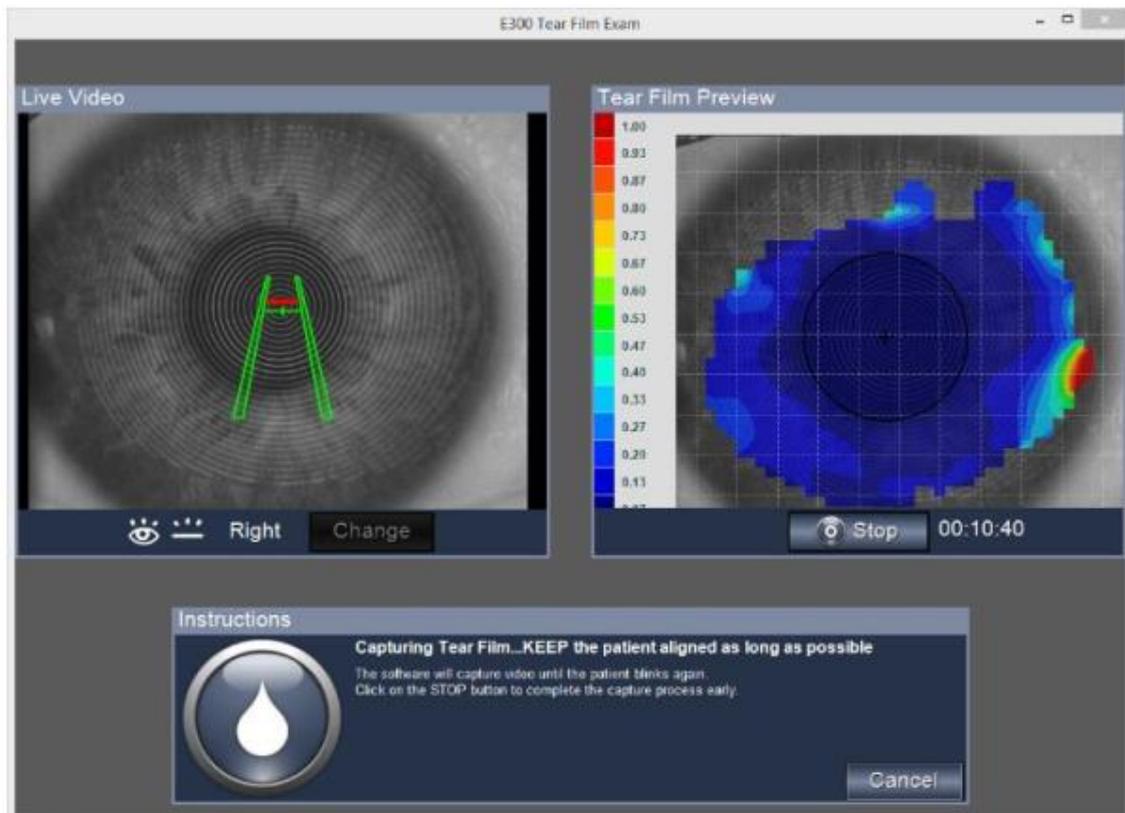
Para a avaliação da qualidade lacrimal foi usado os princípios da topografia corneal com recurso ao topógrafo corneal Medmont E-300 (Medmont Pty.,Ltd., Melbourne, Austrália). Este instrumento começou a superar o queratómetro para a medição da estabilidade lacrimal devido à sua maior sensibilidade e especificidade. Trata-se de um método que supera os habituais métodos clínicos mais invasivos além de ser um equipamento relativamente acessível e já presente em muitos consultórios devido à sua utilidade na avaliação da topografia da córnea<sup>67, 68</sup>.

O equipamento em questão baseia-se na reflexão especular de discos de plácido refletidos a partir da superfície lacrimal na córnea, e trata-se de um topógrafo corneal assistido por computador, permitindo obter uma informação detalhada dos dados obtidos com gravação de imagens e vídeos. A qualidade do padrão dos anéis refletidos depende da suavidade ou regularidade da superfície e a análise da imagem dos anéis de plácido fornecem o índice **TFSQ**.

Este equipamento permite fazer uma análise da estabilidade da película lacrimal com uma aquisição de imagens a cada 0.25 segundos resultando num vídeo com mapas coloridos da película lacrimal (quantidade) e índices de avaliação da qualidade lacrimal.

Como podemos ver pela figura 3.1, após instruir o paciente a olhar para o LED preto no centro dos anéis e pestanejar duas vezes é iniciada a captura de informação sobre a película lacrimal. Este vídeo pode ser previamente estipulado para o tempo desejado, neste caso 15 segundos. Caso o paciente pestaneje antes desse tempo o vídeo para de forma automática, ou até ser

detetada pelo software a primeira rutura do filme lacrimal no espaço de 7 mm gravados. O vídeo pode posteriormente ser pausado ou repetido as vezes necessárias.



**Figura 3. 2** Representação do processo de captura de vídeo e análise da película lacrimal com o Topógrafo

A visualização deste vídeo, com um mapa colorido da película lacrimal, permite compreender a dinâmica da lágrima e a forma como a rutura progride ao longo das regiões do olho.

Este sistema de análise da película lacrimal têm vantagens como o facto de não ter influência do observador, já que a análise é feita de forma automática. Ganha assim uma grande especificidade e sensibilidade quando comparado com medições de TRLNI através de outros métodos como o Tearscope ou o queratómetro. No entanto, também possui algumas limitações, já que esta estimação de TRLNI e TFSQ é feita supondo que os discos de plácido estão refletidos num filme lacrimal de alta qualidade. As microflutuações que possam ocorrer tentam ser corrigidas pelo sistema<sup>69</sup>. O facto de permitir ver as alterações na dinâmica da película lacrimal, logo após um pestanejo, de cobrir uma grande área corneal e de possuir estimadores precisos da qualidade da superfície corneal traduzem uma grande vantagem neste sistema. Tendo em conta que se trata de medições automáticas, os valores obtidos de TRLNI são mais baixos do

que os medidos de forma manual cronometrada, pois pequenas ruturas dificilmente observadas visualmente a olho nu são neste caso consideradas pelo *software* de forma imediata<sup>12</sup>. Foi comprovado por diversos estudos que se trata de um método com uma boa performance na detecção do olho seco, podendo ser utilizado em estudos com e sem lentes de contacto<sup>67,70</sup>.

### 3.5 Avaliação da Sintomatologia e dos sinais

As queixas apresentadas pelos pacientes na anamnese são de extrema importância, permitindo uma avaliação correta de sintomas, o entendimento do problema e a sua resolução de uma forma mais eficaz, mesmo quando os sinais são inexistentes ou de difícil precisão<sup>71</sup>. A falta de entendimento de sintomas perante a inexistência de sinais clínicos traduz-se num problema no correto diagnóstico de olho seco, sabendo que os sintomas e sinais de olho seco variam de forma individual e conforme a etiologia do olho seco. Os questionários validados permitem nos dias de hoje ao clínico ter um melhor entendimento dos sintomas e perceber quais são os momentos do dia e as causas que os favorecem<sup>60</sup>.

#### 3.5.1 Questionário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)

O olho seco provoca desconforto, podendo limitar as atividades diárias e comprometer a qualidade de vida<sup>60</sup>. Existem diversos testes objetivos que permitem diagnosticar, quantificar e avaliar o olho seco, no entanto existe uma necessidade real de avaliar os sintomas que os pacientes apresentam. O nível de incómodo é diferente de pessoa para pessoa e é frequentemente quantificado de forma diversa. Este questionário foi criado com o intuito de avaliar a frequência e a repercussão dos sintomas causados pelo olho seco. Vários estudos referem o OSDI como um questionário altamente sensível e específico para a distinção entre pacientes saudáveis e pacientes com **DOS**<sup>72,71</sup>.

Segundo Schiffman<sup>72</sup>, o questionário OSDI possui validade e repetibilidade para medir a severidade da doença de olho seco e contém os conceitos certos de forma a poder ser usado na prática clínica de forma a avaliar a existência da doença e sua severidade em qualquer altura. Vários estudos<sup>59, 73, 47</sup>, mais recentes, vêm comprovar exatamente as mesmas afirmações, tratando-se assim de um dos questionários mais aplicados como avaliador quantitativo do olho seco, de uma forma rápida, simples e eficaz, com custos baixos e que pode contribuir para a

realização de menos exames complementares. O seu resultado não depende da etiologia do olho seco, podendo ser aplicado em diversas situações.

O OSDI é um questionário com 12 perguntas divididas em três grupos (ver anexo 7.2). Um grupo refere-se à função visual (6 questões), outro grupo está associado a sintomas oculares (3 questões) e o último está relacionado a questões ambientais (3 questões). As respostas são graduadas com uma pontuação de 0 a 4 e o valor final pode ir de 0 a 100, sendo que valores mais altos indicam maiores sintomas. O valor final é calculado pela seguinte equação:

**Equação 3. 1.** Equação utilizada para cálculo da pontuação final do OSDI

$$OSDI = \frac{\text{Somatório da Severidade de todas as questões respondidas} \times (100)}{\text{Total de questões respondidas} \times (4)}$$

Onde, a severidade é graduada numa escala:

- 0- Nenhum dia da semana
- 1- 1 a 2 dias na semana
- 2- 3 a 4 dias na semana
- 3- 5 a 6 dias na semana
- 4- Os 7 dias na semana

Desta forma, pode classificar-se o resultado final, qualitativamente, de quatro formas. Pontuação abaixo de 13 para olho normal, entre 13 e 22 para olho seco ligeiro, entre 23 e 32 considera-se olho seco moderado e acima de 33 olho seco severo<sup>59</sup>.

### 3.5.2 Avaliação dos sinais

Vários são os métodos que nos permitem obter sinais de uma forma não invasiva para a avaliação da presença da DOS. O topógrafo representa uma alternativa promissora na avaliação de índices não invasivos para a avaliação da película lacrimal.

Um dos indicadores mais comuns é o TRLNI. Este índice obtido em segundos apresenta um valor médio de  $11.2 \pm 6.8$  segundos para medições com o Tearscope Plus<sup>57</sup>, no entanto trata-se de uma medida subjetiva, ou seja, este valor depende do observador verificar o primeiro ponto de rutura na superfície lacrimal. Neste estudo o valor do TRLNI é fornecido automaticamente (NIBUT automático) pelo *software*. O valor de TRLNI foi também registado pelo observador através da visualização do vídeo.

O índice **TFSQ** trata-se de um índice de regularidade da superfície que só é fornecido por videoqueratoscopia<sup>67, 69</sup>. Este índice foi criado através do estudo do padrão projetado na superfície ocular pelos discos de plácido, ou seja, após a eliminação das sombras das pestanas e tendo em conta a topografia corneal é possível verificar alterações no padrão dos discos projetados para a córnea. Se houver distorções nestes discos indicam uma alteração de simetrias e portanto uma rutura do filme lacrimal<sup>67</sup>. Desta forma, este índice é obtido através de equações matemáticas que estudam pequenas irregularidades nos discos refletidos da superfície ocular para a câmara, tendo em conta os valores de TFSQ ao longo de vários segundos e as alterações de orientação dos discos projetados. David Alonso-Caneiro desenvolveu uma métrica da regularidade dos anéis de plácido que muda após o pestanejo (começa alto e fica baixo [pior] quando começa a aparecer a rutura do filme lacrimal). No entanto é uma medida dinâmica, o que quer dizer que não existe um valor único que permita fazer a distinção entre olho normal e olho seco. Através destes estudos em que foram usados dados dinâmicos para ter uma ideia das alterações, o esperado é que após a colocação de uma lágrima artificial o TFSQ após o pestanejo se mantenha estável durante mais tempo antes de observar o decaimento na dinâmica do TFSQ.

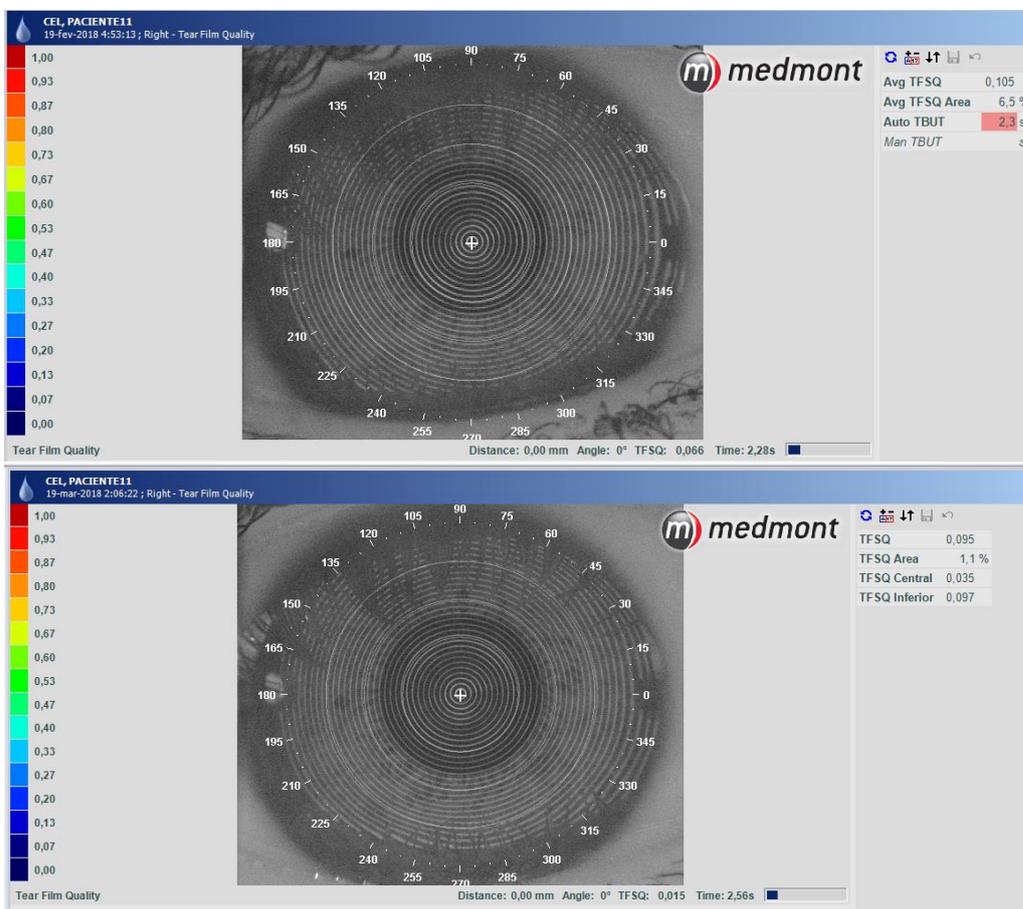
Para este estudo, tal como já foi dito anteriormente foi utilizado o topógrafo Medmont E-300, que se baseia nestes estudos realizados pelo autor David Alonso-Caneiro, utilizando ideias similares para detetar a regularidade, no entanto, o fabricante implementou a sua própria métrica. Desta forma, o fabricante indica que para o estudo da estabilidade da lágrima se pode recorrer a este *software*, onde se verifica através do vídeo as alterações na dinâmica da lágrima. É possível verificar os índices fornecidos pelo topógrafo ponto a ponto, antes e após a rutura do filme lacrimal acontecer. Segundo as indicações do fabricante e tendo em conta os seus cálculos matemáticos, um valor de TFSQ considerado normal é inferior a 0.1. Sempre que este valor for superior a 0.1 será indicativo de olho seco (ou pelo menos que houve uma distorção clara dos discos de plácido).

Este *software* também fornece a indicação da **área do TFSQ**, ou seja, dá-nos a indicação de qual foi a área dentro dos 7mm avaliados onde aconteceu a instabilidade do filme lacrimal e consequente rutura lacrimal. Por mais pequena que seja a área dentro dos 7 mm de diâmetro o instrumento regista a percentagem relativa a essas distorções. Quanto maior for a área esperada que maior seja a instabilidade do filme lacrimal.

Tendo em conta que a rutura lacrimal é verificada com mais frequência na zona inferior, através desta medição também podemos obter o valor do índice TFSQ para a zona central e para a zona inferior da córnea permitindo uma comparação direta e perceber onde a rutura é realmente mais frequente.

De acordo com os estudos já referidos espera-se encontrar uma relação entre o valor do TRLNI e o valor do TFSQ, sendo que quanto maior o primeiro, menor será o segundo (para o nosso software). Esta relação deve-se ao facto de a rutura acontecer após a instabilidade da película lacrimal, tal como já tínhamos visto na revisão bibliográfica deste trabalho.

Na figura 3.2 é possível verificar a apresentação dos índices pelo *software* após a análise da estabilidade do filme lacrimal.



Índices médios



TFSQ específico

Figura 3. 3 Apresentação dos índices pelo *software* do topógrafo

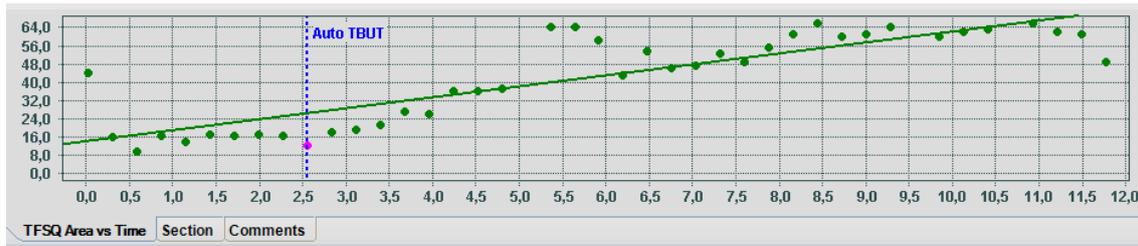


Figura 3. 4 Gráfico da variação do TFSQ área com o tempo e do valor do NIBUT apresentado pelo topógrafo

### 3.6 Análise Estatística

Os procedimentos estatísticos<sup>74</sup> apresentados foram feitos para garantir a veracidade estatística das informações posteriormente apresentadas e respetivas conclusões. Foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 25.0, para a análise dos resultados.

#### Critérios de Normalidade e Homogeneidade das variáveis

Para a aplicação de alguns testes estatísticos é necessário verificar o pressuposto da normalidade da distribuição das variáveis, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov* (K-S) com a correção de *Lilliefors* que coloca a hipótese nula da variável seguir uma distribuição normal. Verifica-se a existência de normalidade da distribuição das variáveis para valores de significância estatística  $p > 0.05$ .

A homogeneidade das variâncias, calculada através do teste de *Levene*, verifica se as variâncias podem ser consideradas iguais nas várias categorias de um determinado fator. Verifica-se este pressuposto para um valor de prova  $p > 0.05$ . Este resultado determina qual o tipo de teste a aplicar para efetuar as várias comparações, sendo que quando o pressuposto da normalidade é cumprido realizam-se testes paramétricos e em caso contrário, os testes não paramétricos equivalentes.

No que se refere à **estatística descritiva**, para as variáveis qualitativas apresentam-se tabelas de frequência e gráficos ilustrativos e para as variáveis quantitativas apresentam-se os dados considerados mais relevantes. Entre estes os valores médios, os valores de desvio padrão, o coeficiente de variação e os valores mínimos e máximos representados em tabelas e gráficos ilustrativos.

Os testes paramétricos utilizados foram o *teste t de Student* e o teste *ANOVA* de forma a verificar se existe diferença entre as médias das populações. Neste caso, o teste *t* para amostras emparelhadas permitiu comparar as diferenças nas médias entre duas variáveis dentro do mesmo grupo, que se refere a diferença nos diferentes tempos medidos para cada uma das lágrimas (valores de NIBUT e TFSQ para os tempos 0, 5, 15 e 30 minutos).

O teste de ANOVA permitiu conhecer as diferenças nas médias entre os diferentes grupos estudados, neste caso para o mesmo tempo entre as várias lágrimas em estudo.

Nos testes não paramétricos pretende-se saber se as populações têm ou não medianas iguais, ou seja, se a mediana da variável quantitativa apresenta os mesmos valores para as categorias da variável qualitativa. Os testes utilizados foram o de *Mann-Whitney* (M-W), o de *Wilcoxon* (entre dados do mesmo grupo) e o de *Kruskall-Wallis* (K-W) (entre os diversos grupos estudados).

Nos testes de correlação aplicou-se o coeficiente de *Pearson* para dados com distribuição normal e o coeficiente de correlação de *Spearman* nos casos em que não se verificava a normalidade.

Para fins estatísticos, um valor de  $p$  menor que 0.050 foi considerado estatisticamente significativo.

## 4. Resultados e Discussão

De seguida apresenta-se os resultados obtidos deste trabalho experimental. Inicialmente é feita uma caracterização da amostra e das condições experimentais. De seguida inicia-se a apresentação e discussão dos resultados dos índices medidos pela ordem de relevância e fornecimento pelo *software*. Entre as apresentações dos resultados destes índices são feitas correlações entre eles e resultados do OSDI. Por fim apresentam-se as correlações entre os índices e fatores como a idade e o sexo.

### 4.1. Caracterização da Amostra

Participaram deste estudo 36 pacientes, 6 (17%) do sexo masculino e 30 (83%) do sexo feminino com uma idade média de  $26 \pm 7.04$  anos.

Na tabela 4.1 são apresentados os valores médios da temperatura e humidade registada com o correspondente desvio padrão.

**Tabela 4. 1** Caracterização da amostra e da sala

	N	Média	Desvio Padrão
Idade (anos)	36	26,0	7,0
Temperatura dia 1 (°C)	36	19,2	1,0
Temperatura dia 2 (°C)	36	19,9	1,7
Humidade dia 1 (%)	36	37,6	6,8
Humidade dia 2 (%)	36	38,8	8,8

Vários estudos mostram que as condições ambientais podem ser uma das causas das alterações lacrimais<sup>12, 75, 76, 77</sup>, sendo os ambientes com aquecimento central e humidade relativa reduzida mais suscetíveis de criar sintomatologia. Foi já demonstrado em alguns estudos que um aumento da taxa de evaporação lacrimal e diminuição dos TRLNI acontecia em ambientes com humidade relativa reduzida<sup>76, 78, 79, 80</sup>. Apesar de terem sido feitos esforços para manter as condições ambientais durante o estudo, na sala utilizada, não foi possível controlar a temperatura e a humidade relativa ao longo do tempo. Durante as medidas foi utilizado um higrómetro de forma a registar os valores médios, sendo o da temperatura de  $19.6 \pm 1.49$  °C e a humidade de  $38.25 \pm 7.88$  %.

Na tabela 4.2 apresentam-se os valores máximos, mínimos, médios e respetivos desvio padrão para todos os parâmetros registados no momento 0 (baseline) sem qualquer instilação de lágrima artificial. Estes valores servirão de referência para a comparação entre os valores destes parâmetros ao longo do tempo após a colocação da lágrima artificial.

**Tabela 4. 2** Valores descritivos dos parâmetros registados

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
<b>OSDI</b>	0,0	39,6	11,80	10,21
<b>TRLNI Manual (s)</b>	3,3	15,0	8,64	4,02
<b>TRLNI automático (s)</b>	2,3	13,8	4,00	2,65
<b>TFSQ AVG</b>	0,066	0,350	0,173	0,064
<b>TFSQ Área</b>	1,9	35,8	12,79	8,11
<b>TFSQ 0,5 seg.</b>	0,052	0,259	0,127	0,046
<b>TFSQ Central</b>	0,028	0,139	0,066	0,028
<b>TFSQ Inferior</b>	0,045	0,237	0,110	0,040

Procedendo a uma análise inicial, podemos referir olhando para a tabela acima que os valores médios do inquérito OSDI mostram que a nossa população não apresenta sintomatologia de olho seco uma vez que a pontuação abaixo de 13 indica um olho normal. Deve-se sublinhar que à amostra escolhida não foi colocada necessidade de apresentação de sintomatologia indicativa de olho seco.

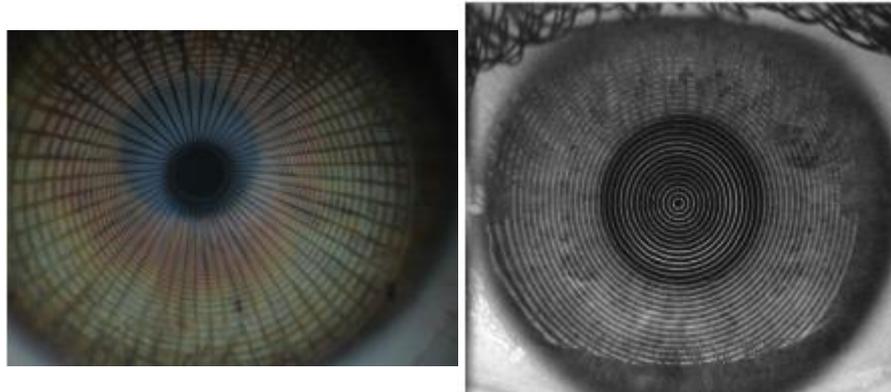
O valor de TRLNI manual médio é inferior ao valor de referência para o estudo ( $11.2 \pm 6.8^{59}$ ), mas ainda assim dentro do esperado de acordo com outros estudos realizados<sup>61</sup>. Já quando se olha para o valor do TRLNI automático é evidente um valor muito abaixo dos de referência (algo a ser discutido posteriormente).

O índice TFSQ médio pode ser utilizado como indicativo de pacientes com olho seco, apesar de o seu valor não ser muito superior ao que indica esta afirmação (0.1 indicado pelo fabricante). O índice TFSQ área indica a área onde se deu a rutura da lágrima, apresentando-se numa área muito baixa (12%), o que vai de encontro ao valor do TFSQ na zona inferior, que mais uma vez indica presença de olho seco, tratando-se da zona onde a rutura possivelmente acontece de forma maioritária. O índice TFSQ médio 0.5 segundos antes da rutura é também superior a 0.1

o que sugere que algum tempo antes do *software* notar a primeira linha de rutura na lágrima, esta já sofreu alterações na sua regularidade que levarão à sua rutura.

Já quando olhamos para o valor do índice TFSQ médio no centro da córnea, verifica-se que este valor é inferior a 0.1, ou seja, indicativo de sujeitos normais, reforçando a ideia que as primeiras linhas de rutura acontecem na zona inferior da córnea. Com esta ideia tenta-se explicar a razão para o valor do TRLNI manual ser superior ao automático, pois o manual além de que é observado numa área mais pequena da córnea, é mais difícil para o observador notar os primeiros pontos de rutura da lágrima, por ser ainda de forma leve além de que só serão observados quando esta se espalhar mais na direção central da córnea. Além disso, na zona periférica as miras observam-se com menos nitidez o que dificulta também a observação da rutura lacrimal (ver figura 4.1). No caso do Tearscope plus, quanto mais tentamos focar as miras, mais aumento necessitamos e, portanto, menos área para avaliação.

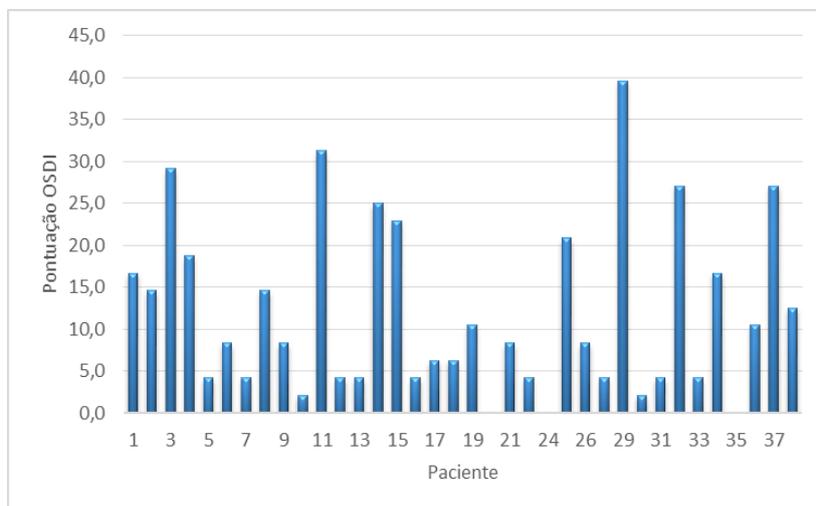
Seguidamente a análise e apresentação de resultados é feita de uma forma mais pormenorizada.



**Figura 4. 1** Representação na imagem da esquerda das grelhas projetadas na córnea com o Tearscope Plus. Na imagem à direita encontra-se a representação das miras na córnea com o Topógrafo.

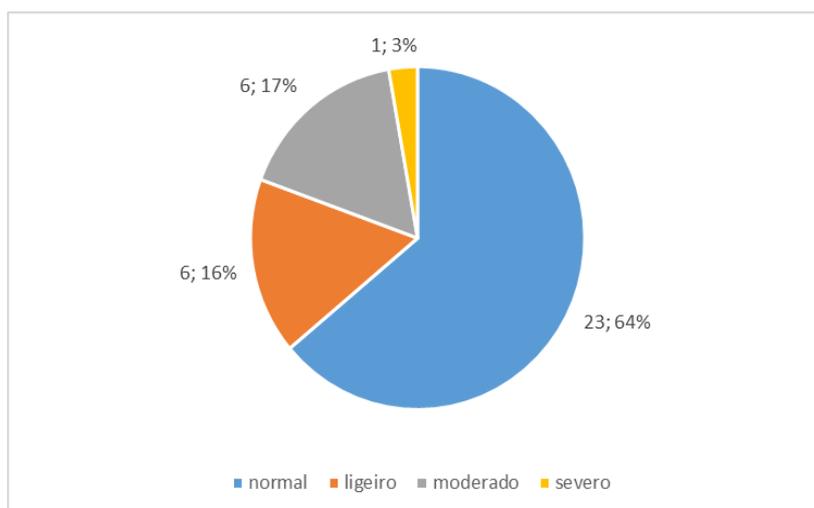
### 4.1.1 Sintomas

Tal como podemos ver na figura 4.2, os resultados do OSDI são indicativos de sujeitos, maioritariamente, sem a presença de olho seco.



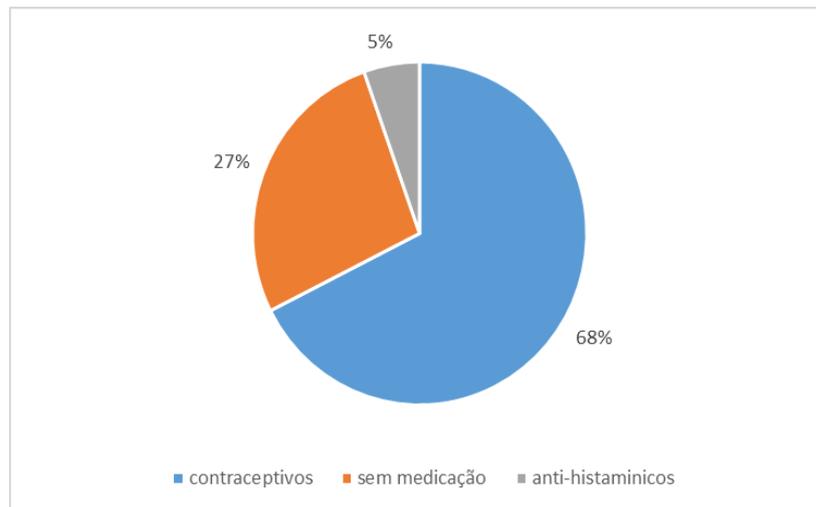
**Figura 4. 2** Gráfico de barras com os resultados do questionário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)

Segundo a classificação proposta<sup>59, 72</sup>, 6 sujeitos apresentam pontuação acima dos 13, indicando olho seco ligeiro. Outros 6 sujeitos são classificados com olho seco moderado e apenas um (sujeito 29) apresenta um resultado de 39,6, o que se enquadra no diagnóstico por sintomatologia de olho seco severo. Os restantes 23 sujeitos (64%) não apresentam sintomatologia, com valores abaixo de 13 (ver figura 4.3). O valor médio encontrado é de  $11.8 \pm 10.2$  com valores mínimos de 0 e valor máximo de 39.6.



**Figura 4. 3** Gráfico com a classificação do olho seco através dos resultados do *Ocular Surface Disease Index* na amostra utilizada, em numérico e percentagem

O uso de medicação poderá favorecer o aparecimento de sintomatologia ocular. De forma a despistar esta condição foi complementado o questionário OSDI com a informação de uso de medicação na ficha clinica do sujeito. A medicação referia-se ao período em que os participantes estivessem integrados no estudo (figura 4.4).



**Figura 4. 4** Diagrama com a medicação efetuada pelos participantes durante o período em que decorreu o estudo

Da totalidade da amostra 27% dos indivíduos referiu não estar a fazer qualquer tipo de medicação.

Os fármacos mais citados foram os contraceptivos orais (68%) e uma pequena percentagem de anti-histamínicos (5%). A percentagem de toma de contraceptivos orais justifica-se pelo facto de a amostra ser constituída por 83% de sujeitos do sexo feminino.

#### 4.2 Tempo de Rutura Lacrimal não invasivo (TRLNI/NIBUT)

A partir deste ponto, devido á nomenclatura adotada pelo *software* em todas as tabelas e figuras (gráficos), o TRLNI será designado por NIBUT, no entanto será sempre tratado pela primeira sigla ao longo dos resultados e discussão apresentada.

O TRLNI foi obtido de duas formas, manual, com contagem cronometrada da primeira rutura na análise aos vídeos e automática, fornecida diretamente pelo *software* do topógrafo. Foram realizadas três medidas que se encontram registadas na tabela 4.3.

**Tabela 4. 3** Tempo de rutura lacrimal não invasivo automático vs manual ao longo de 15 minutos e respetiva significância estatística

	Automático (s)	Manual (s)	p
0 min.	4,0	8,6	<0,001
5 min.	3,6	9,0	<0,001
15 min.	3,2	8,8	<0,001
p	0,2	0,6	

Como podemos ver pela tabela acima, existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores do TRLNI manual e automático ( $p < 0.001$ ), não existindo estas diferenças entre os valores obtidos para o TRLNI ao longo do tempo tanto no tempo manual como no automático ( $p > 0.05$ ). Com isto, percebe-se que independentemente das vezes que se faça a medição deste parâmetro existe uma repetibilidade de valores<sup>44, 45, 81, 82</sup>. As diferenças encontradas entre os valores de TRLNI automático para manual são na ordem do dobro.

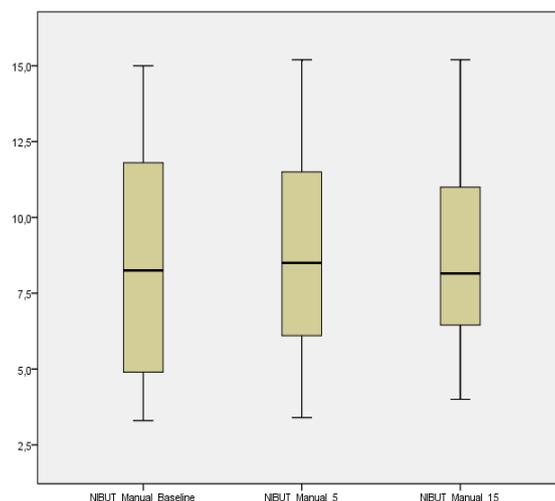
Na literatura vários são os valores que encontramos para o TRLNI, tendo em conta o aparelho de medida utilizado e as metodologias de estudo. Para este estudo foi considerado como valor de referência de TRLNI de  $11.2 \pm 6.8$  segundos<sup>59</sup>. No que se refere aos valores medidos de forma manual, com um valor médio de  $8.6 \pm 4.0$  apesar de ser ligeiramente mais baixo que o valor de referência, pode-se considerar dentro dos valores esperados. Este resultado vai de encontro aos resultados maioritários do OSDI, que indica que a maioria dos sujeitos não apresenta olho seco. Os tempos de rutura lacrimal são variáveis entre estudos, sendo que podem ser justificadas como dito anteriormente pelas técnicas de medida utilizadas e também pelas populações estudadas (idade, raça, sexo, etc). Com o auxílio de um queratómetro, Lira Madalena *et al*, registaram valores de  $6.58 \pm 2.62$  s no período da manhã e de  $5.38 \pm 2.53$  s para o período da tarde em sujeitos assintomáticos. Este estudo também vai de encontro a outros como o de Cho e Douthwaites e Cho e Brown, que também encontraram valores de TRLNI inferiores a 10 segundos numa população asiática<sup>61, 83, 81</sup>.

Apesar de não esperado um valor tão baixo para o TRLNI automático ( $4 \pm 2.65$  s), devemos ter em conta que o aparelho utilizado utiliza um *software* com um método de medida novo baseado no desenvolvido por David Alonso-Caneiro para a videoqueratoscopia, sendo que qualquer novo resultado pode indicar uma evolução de medida nestes parâmetros. O diâmetro de medida

utilizado (7 mm) pode ser uma das explicações mais razoáveis para a diminuição do TRLNI, já que ruturas mais periféricas não eram consideradas com os outros instrumentos de medida, além da dependência da observação do examinador e também dos fatores já referidos anteriormente.

O participante 29 que apresentava uma cotação de OSDI elevada, sendo considerado olho seco severo, não apresenta correlação entre este resultado e o seu valor de TRLNI manual, sendo que o seu valor médio é de 7.8 segundos. Contudo este valor foi elevado com uma medição, já que nas duas outras medições o TRLNI manual foi de 4.5 segundos e 4.0 segundos, respetivamente. Se a medição mais elevada for desconsiderada pode existir uma relação entre a sintomatologia apresentada e o valor de rutura lacrimal, mas a sintomatologia pode ser provocada por outros fatores que não sejam a estabilidade lacrimal.

De qualquer forma, devemos ter sempre em atenção que não é nosso objetivo fazer um diagnóstico de olho seco, já que só foram utilizados os valores de TRLNI e OSDI, não permitindo fazê-lo sem outros exames complementares. Aqui pretende-se apenas verificar se existe uma ligação entre sintomas e estabilidade lacrimal.



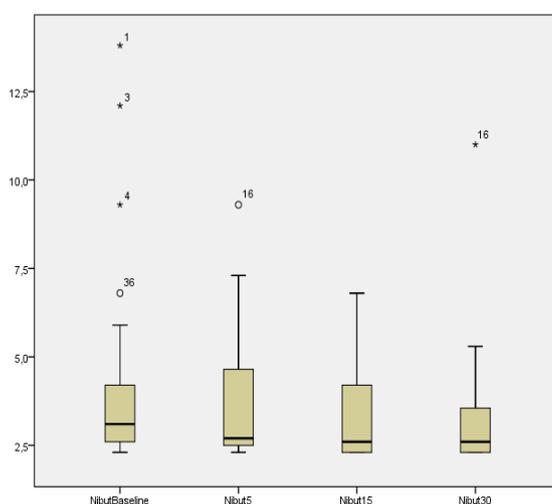
**Figura 4. 5** Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo manual (segundos)

No gráfico da figura 4.5 apresentam-se os resultados da medição do TRLNI manual ao longo de 15 minutos. Neste gráfico é possível ver que apesar de existir maior variância de dados na primeira medição, a mediana é muito próxima para as três medições. Além disso a mediana

para as três aproxima-se muito da média ( $8.6 \pm 4s$ ). Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a medição baseline, dos 5 minutos e dos 15 minutos ( $p=0.6$ ). Com este resultado demonstra-se que independentemente do número de vezes que se faça a medição do TRLNI o valor encontrado não será diferente de uma forma significativa para o mesmo avaliador e dentro das mesmas condições.

Em outros estudos<sup>10, 12, 81, 84</sup>, já foi demonstrado que independentemente do número de vezes que se faça uma medição, os instrumentos hodiernamente utilizados para medir TRL, TRLNI, menisco ou outra qualquer medição objetiva mostram uma grande repetibilidade de resultados. Trata-se de um requisito importante para poder utilizar estes instrumentos com maior precisão e eficácia. Neste caso podemos também verificar no topógrafo utilizado uma repetibilidade demonstrando precisão nas medidas.

Na figura 4.6 está representada a variação do TRLNI ao longo de 30 minutos quando medida de forma automática. Tal como já tinha sido indicado na tabela 4.3 e tal como acontece para o TRLNI medido de forma manual (cronometrada), não existem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0.2$ ) entre o valor medido para os diferentes tempos, mantendo as mesmas condições.



**Figura 4. 6** Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo automático (segundos)

Para os pacientes 1, 3, 4 e 36 verifica-se um valor inicial de TRLNI superior ao valor médio encontrado, no entanto este valor é reduzido nas medições seguintes. Isto pode ser explicado pelos erros cometidos pelo *software* aquando a presença de muita lágrima no olho, dificultando

a percepção do ponto de rutura lacrimal<sup>9,85</sup>. Após os pestanejos e estabilização da quantidade de lágrima no olho existe uma normalização de valores<sup>86</sup>. A quantidade excessiva de lágrima no olho era notada quando se explicava inicialmente ao sujeito o modo de realização do exame, ou seja, pestanejar três vezes e manter depois o olho aberto o máximo de tempo possível (ou os 15 segundos), o que provocava por vezes na primeira medição um lacrimejo reflexo. Sempre que possível ou necessário este erro foi corrigido, com desvalorização da primeira medição. Os sujeitos 1 e 4 apresentavam valores de OSDI de 16.7 e 18.8, respetivamente, o que indica segundo os autores já referidos olho seco ligeiro, obtendo-se assim à primeira vista um resultado contraditório.

Tendo em conta o objetivo de estudo, a partir deste ponto todas as comparações efetuadas serão sempre realizadas entre os valores obtidos com o TRLNI automático.

Na tabela 4.4 encontram-se os valores médios do TRLNI medidos de forma imediata (logo após colocação da lágrima), ao fim de 5, 15 e 30 minutos respetivamente. Os valores de  $p$  a negrito referem-se a valores estatisticamente significativos.

**Tabela 4. 4** Tempo de rutura lacrimal não invasivo médio ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

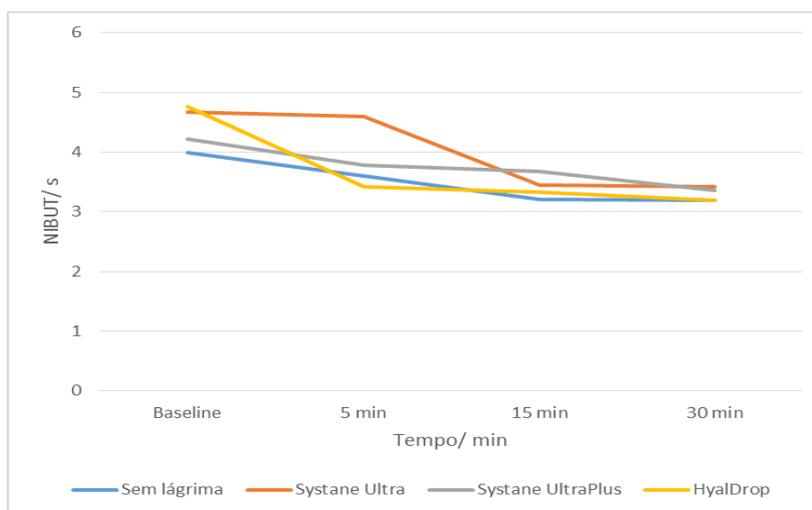
	Lágrima				$p$
	Sem lágrima	Systane Plus	Systane UltraPlus	HyalDrop	
	Média	Média	Média	Média	
Nibut Baseline (s)	4,0	4,7	4,2	4,8	0,396
Nibut 5 min. (s)	3,6	4,6	3,8	3,4	0,444
Nibut 15 min. (s)	3,2	3,4	3,7	3,3	0,917
Nibut 30 min. (s)	3,2	3,4	3,4	3,2	0,623
$p$	0,231	0,180	0,565	<b>0,012</b>	

Como já se tinha verificado nos resultados anteriores, quando não existe colocação de qualquer lágrima artificial, os valores de TRLNI não variam de forma significativa ao longo dos 30 minutos ( $p=0.231$ ). O mesmo acontece para a lágrima 1 e 2 ( $p=0.180$  e  $p=0.565$ , respetivamente). Já no que se refere à lágrima 3, HyalDrop, a diferença encontrada é estatisticamente significativa entre o valor de baseline (imediatamente após a colocação) e os restantes valores observando-se

uma diminuição do tempo de rutura lacrimal. Entre os tempos de 5, 15 e 30 minutos não existem diferenças estatisticamente significativas.

Quando a comparação é feita entre tempos, por exemplo, imediatamente após a colocação da lágrima artificial ou sem lágrima não são encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de TRLNI automático medido (tabela 4.4) ( $p=0.396$ , imediato;  $p=0.444$ , 5 minutos;  $p=0.917$ , 15 minutos;  $p=0.623$ , 30 minutos).

Na figura 4.7 pode-se observar a variação do TRLNI ao longo dos 30 minutos de teste.



**Figura 4. 7** Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo para as diferentes lágrimas ao longo de 30 minutos

O gráfico da figura acima (4.7) representa a variação do TRLNI ao longo de 30 minutos com cada uma das lágrimas e sem lágrima. Quando olhamos para a lágrima 1 (laranja) percebe-se que a partir dos 5 minutos o TRLNI reduz significativamente (figura 4.7 e 4.8). Quando não é instilada qualquer lágrima o TRLNI também desce até aos 15 minutos e depois mantém-se estável não sendo no entanto estatisticamente significativo. A lágrima 2 obtêm valores de TRLNI ligeiramente acima dos valores sem qualquer lágrima mas sem significância estatística (figura 4.9). No que se refere à lágrima 3, como podemos observar pela figura, trata-se da lágrima com maior TRLNI inicial, ou seja, imediatamente após a colocação (figura 4.7 e 4.10). No entanto reduz este valor logo após a colocação e mantém-se estável a partir daí. Para esta lágrima verifica-se uma redução estatisticamente significativa nos valores do TRLNI baseline quando comparado com o TRLNI nos tempos 5, 10 e 15 minutos.

Para todas as lágrimas se verifica que o valor de TRLNI medido é ligeiramente superior ao valor do TRLNI sem qualquer lágrima artificial, tal como seria esperado. No final dos 30 minutos apenas a lágrima 1 e 2 obtêm valores ligeiramente superiores ao valor de TRLNI sem aplicações, não sendo, no entanto, estatisticamente significativa esta diferença.

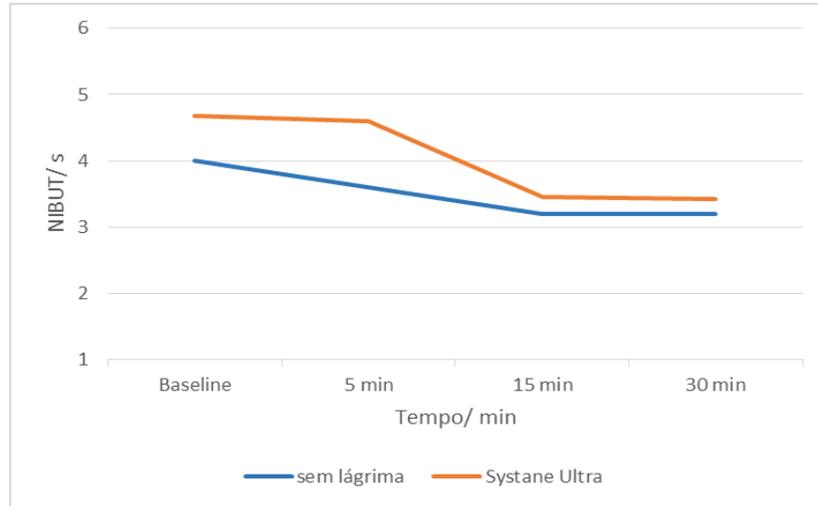


Figura 4. 8 Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo ao longo de 30 minutos sem lágrima e com a lágrima 1

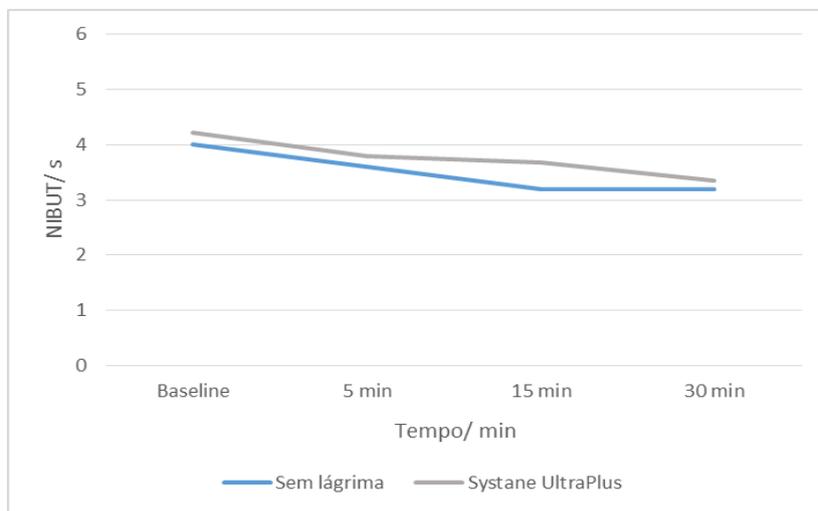
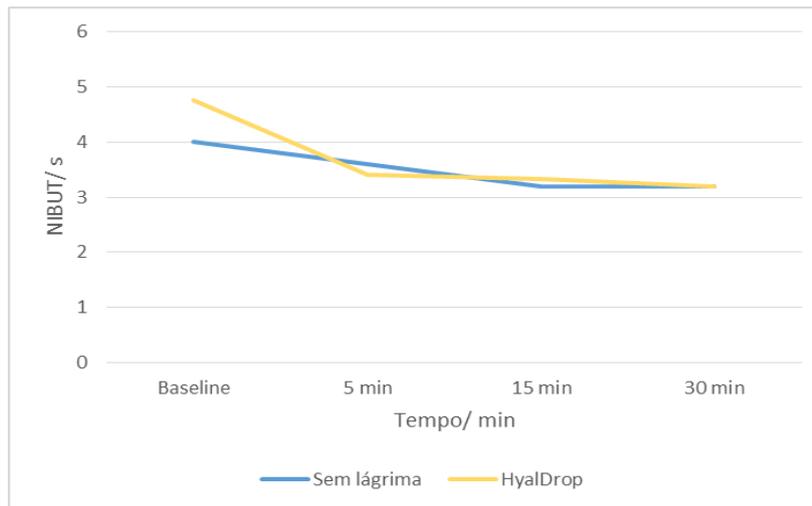


Figura 4. 9 Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo ao longo de 30 minutos sem lágrima e com a lágrima 2



**Figura 4. 10** Gráfico da variação do tempo de rutura lacrimal não invasivo ao longo de 30 minutos sem lágrima e com a lágrima 3

Considerando apenas o parâmetro TRLNI automático na eficácia das lágrimas artificiais utilizadas, pode-se concluir que após a instilação de qualquer uma das lágrimas o resultado é positivo. Todas as lágrimas apresentam um aumento do TRLNI de forma imediata (entre 0.2 e 0.8s), no entanto para todas se verifica também uma perda muito rápida da sua eficácia (para a lágrima Systane Ultra Plus e Hyal Drop logo após os 5 minutos e para a Systane Ultra após os 15 minutos). Assim comprova-se a eficácia da lágrima artificial no aumento do TRLNI no entanto por um período muito curto o que não resolveria problemas de sintomatologia a não ser que a colocação fosse a cada 5 minutos o que seria impensável para um tratamento eficaz.

Como já tinha sido referido no capítulo 2.4.4, o pestanejo surge como necessidade para reestabelecer a lágrima após a sua rutura, o que pode acontecer entre 15 a 60 segundos após o último pestanejo. Aqui perde-se aproximadamente 25% da lágrima para a evaporação e o resto é drenado pelo canalículo lacrimal, o que acontece da mesma forma com uma lágrima artificial após a sua instilação. Apesar dos componentes presentes na lágrima, após estes processos é normal que a eficácia seja perdida e também explicam o porque do TRLNI ser superior após a colocação já que estes componentes tem o intuito de estabilizar a camada lipídica podendo assim a evaporação ser retardada fornecendo uma sensação de alívio imediato na sua colocação.

Os componentes presentes nas lágrimas Systane Ultra e Systane Ultra Plus parecem ser os que reproduzem maior durabilidade no aumento do TRLNI, o que já tinha sido verificado em estudos de Gifford P<sup>65</sup>, de Clark Springs<sup>87</sup> e de Eduardo Uchiyama<sup>88</sup>, que além da melhoria no conforto,

aumentava a espessura da camada mucínica proporcionando maior estabilidade da película lacrimal devido ao componente HPG e no caso da Systane Ultra Plus a combinação do HPG com HA.

Os nossos resultados vão de encontro a outros estudos feitos<sup>49, 50, 52, 57</sup>, onde se verifica um aumento do TRLNI após a colocação da lágrima artificial, diminuindo novamente após algum tempo o que justifica a necessidade de colocação de lágrima ao longo do dia para melhoria de sinais e sintomas no olho seco.

#### 4.2.1 Correlação entre o Tempo de rutura lacrimal não invasivo e o inquérito “*Ocular Surface Disease Index*”

Quando analisada a correlação entre os valores de TRLNI obtidos, manual ou automático, com os resultados do inquérito OSDI não é encontrada uma relação entre estes ( $p=0.279$  para TRLNI automático e  $p=0.952$  para TRLNI manual).

Deve-se ter em consideração que a amostra utilizada era constituída por sujeitos que não apresentam indicação de olho seco, maioritariamente (64%) sem sintomatologia, sendo que apenas 6 (16%) apresentavam resultados do OSDI considerados como olho seco ligeiro, 6 (17%) com olho seco moderado e 1 (3%) com olho seco severo. Para uma maior eficácia nesta análise seria necessária uma utilização de lágrima artificial durante uma semana<sup>46,65</sup> com seguimento de resultados de OSDI, ou seja, verificar se existia a variação de sintomatologia, o que não era um objetivo deste estudo. Desta forma, apresentamos possivelmente alguns daqueles casos onde existe sintomatologia e não são apresentados sinais (TRLNI e TFSQ) ou o inverso<sup>48</sup>.

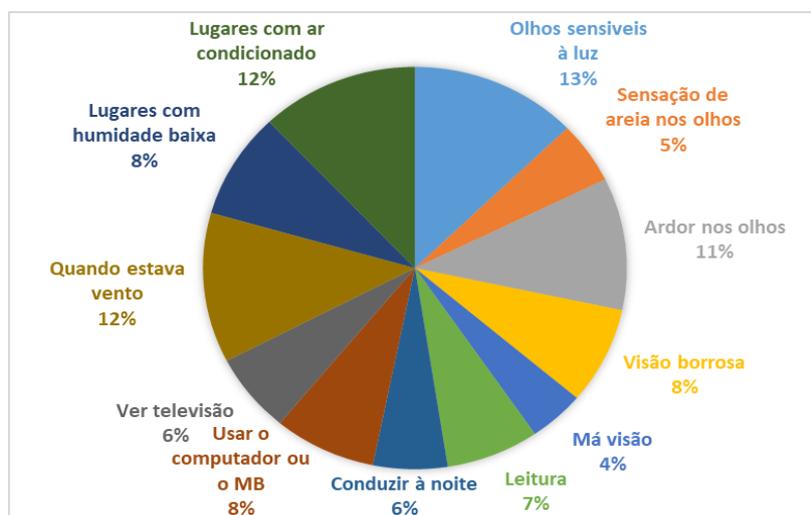


Figura 4. 11 Gráfico da distribuição da sintomatologia apresentada

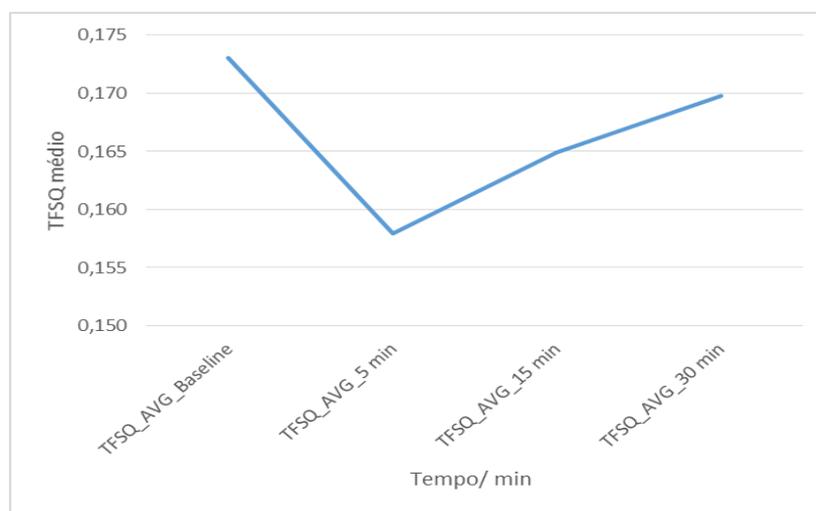
Todos os sintomas foram selecionados pelos sujeitos, no entanto os mais assinalados, independentemente do incómodo por eles causados foram “olhos sensíveis à luz” (13%) e “ardor nos olhos” (11%), pertencentes ao grupo de sintomas oculares (figura 4.11). Também assinaladas em maior quantidade foram as afirmações “quando estava vento” (12%) e “lugares com ar condicionado” (12%) relacionadas a questões ambientais.

### 4.3 Tear Film Surface Quality (TFSQ) médio

Nesta secção vamos apresentar os resultados para o índice TFSQ sem a colocação de lágrima e demonstrar o que acontece após a instilação de cada uma das lágrimas artificiais utilizadas neste estudo.

Os valores do índice a seguir apresentado são os valores médios ao longo do vídeo gravado, ou seja, representam os valores médios antes da rutura e depois da rutura até ao pestanejo.

Na figura 4.12 estão representados os valores médios do índice TFSQ para os 36 pacientes.



**Figura 4. 12** Gráfico da variação do índice *Tear Film Surface Quality* médio para todos os pacientes ao longo de 30 minutos sem instilação de lágrima artificial

Quando não existe qualquer instilação de lágrima artificial o índice TFSQ, tal como o TRLNI não sofre diferenças estatisticamente significativas ao longo dos 30 minutos, apesar de na figura se demonstrar alguma variação.

Como já se tinha referido anteriormente o valor do índice TFSQ para olho normal deveria apresentar-se abaixo dos 0.1, por indicação do fornecedor para não ser considerado olho seco. Neste caso verificamos que este valor se encontra acima do valor de referência quando analisamos o conjunto dos 36 pacientes. Mais uma vez aqui se refere que se trata de uma média, sendo que os valores para o seu cálculo incluem os valores do TFSQ mesmo após a rutura do filme lacrimal e até ao pestanejo ou ao fim dos 15 segundos de vídeo.

Aos 5 minutos verifica-se um decréscimo no valor do TFSQ, no entanto não é estatisticamente significativa ( $p=0.516$ ). Esta diminuição apesar de não comprovado, pode possivelmente ser explicada como um mecanismo reflexo do olho contralateral, já que a medição no olho sem lágrima ocorreu no mesmo momento que no outro olho com lágrima. Por exemplo, existia a colocação de lágrima artificial no olho direito e fazia-se a medição inicial. De seguida, começava-se a cronometragem e medição inicial para o olho esquerdo sem lágrima. Aos 5 minutos repetia-se o procedimento para o olho direito e ao atingir os 5 minutos no olho esquerdo exatamente o mesmo. Tendo em conta isto, existe a possibilidade de uma sensação de alívio no olho contralateral como se este também tivesse colocado a lágrima, no entanto com um valor não significativo (funcionando assim como um placebo).

O paciente 29, que como referido anteriormente, apresentava um valor de OSDI elevado, com um TRLNI manual médio de 7.9 e o seu índice de TFSQ de 0.132. Este valor apesar de acima do valor de referência de 0.1 não é significativo. Não existe portanto uma correlação entre os valores do TRLNI, OSDI e TFSQ para este paciente.

Não existem estudo comprovativos de que o valor de 0.1 é um valor preciso para podermos classificar o sujeito com olho seco e sublinha-se que se trata de uma medida dinâmica, tornando portanto difícil dizer com precisão qual o valor indicativo da **DOS**. Tendo em conta que os sujeitos utilizados neste estudo seriam sujeitos normais, sem indicação prévia de olho seco, após estes resultados seria interessante averiguar o índice TFSQ ponto a ponto, ou seja, perceber precisamente a partir de que tempo o índice aumentava acima dos 0.1 (tendo em conta o momento da rutura e o momento do pestanejo).

Na tabela seguinte (4.5) encontram-se descritos os valores médios do índice TFSQ sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 ao longo dos 30 minutos de medições. Na mesma tabela são também apresentados os valores da significância estatística quando comparados os valores do índice TFSQ médio ao longo do tempo e no mesmo tempo entre lágrima e sem lágrima. Os valores de  $p$  a negrito referem-se a valores estatisticamente significativos.

**Tabela 4. 5** Valores médios do índice *Tear Film Surface Quality* ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

	Lágrima				p
	Sem lágrima	Systane Ultra	Systane Ultra Plus	HyalDrop	
	Média	Média	Média	Média	
TFSQ AVG Baseline	0,173	0,121	0,131	0,130	<b>0,001</b>
TFSQ AVG 5 min.	0,158	0,161	0,148	0,179	0,435
TFSQ AVG 15 min.	0,165	0,172	0,181	0,173	0,653
TFSQ AVG 30 min.	0,170	0,173	0,165	0,176	0,526
p	0,516	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	

Através da análise da tabela 4.5, verifica-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre o índice TFSQ médio baseline sem lágrima e o mesmo índice no baseline com lágrima, ou seja, quando comparado o valor de TFSQ baseline com os valores depois de serem instiladas as lágrimas percebe-se que este valor diminui para qualquer das três lágrimas em estudo, passando desde 0.17 a 0.12-0.13. Este resultado seria o esperado uma vez que quanto menor o índice, melhor a qualidade lacrimal. Isto é, podemos concluir que imediatamente após a colocação da lágrima, existe uma melhoria na estabilidade lacrimal.

No que se refere à lágrima “Systane Ultra” para os 5 minutos existe diferença estatisticamente significativa no valor do TFSQ médio quando comparado com o baseline, verificando-se o mesmo para os 15 e 30 minutos após a colocação ( $p=0.02$ ).

Na lágrima “Systane Ultra Plus” existe diferença estatisticamente significativa deste índice do valor do baseline para os 15 minutos ( $p=0.01$ ), do baseline para os 30 minutos ( $p=0.01$ ) e dos 5 minutos para os 15 minutos ( $p=0.03$ ).

O mesmo acontece para a lágrima “Hyal Drop” que apresenta uma diferença estatisticamente significativa entre o valor do TFSQ no baseline para todos os outros tempos de medição ( $p=0.05$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.001$ , respetivamente). Com esta análise percebe-se que a partir dos 5 minutos este índice sofre alterações significativas com a colocação da lágrima artificial. Imediatamente

após a colocação o valor do TFSQ reduz para valor mais próximos de 0.1, no entanto logo após 5 minutos este valor volta a subir e de uma forma significativa para qualquer uma das lágrimas em análise.

Tal como tinha sido verificado com o TRLNI, as lágrimas Systane Ultra e Systane Ultra Plus são aquelas que apresentam melhores resultados, ou seja, de uma forma inicial todas as lágrimas diminuem este índice, indicando uma melhoria na regularidade da superfície após a instilação das lágrimas. No entanto, possivelmente pelos mesmos motivos que já tinham sido referidos para o TRLNI (evaporação e drenagem da lágrima) ao fim dos 5 minutos o valor do índice TFSQ volta para valores equivalentes ao inicial sem qualquer instilação de lágrima. No fim dos 30 minutos não existe qualquer vestígio através deste índice de que tenha sido instilada uma lágrima sendo todos muito semelhantes aos obtidos antes da instilação de lágrima.

Estes resultados vão de encontro ao esperado após análise do TRLNI com a instilação da lágrima artificial e também como esperado pelo autor David Alonso-Caneiro, nos seus estudos<sup>57, 69, 70, 89,90</sup> sobre este índice. Apesar de nenhum autor até ao momento ter analisado as alterações neste índice com a instilação de lágrimas artificiais, é já esperado que a regularidade do filme lacrimal melhore tendo em conta outros estudos que incluem diversos índices de regularidade, de TRLNI, entre outros, mesmo utilizando equipamentos diferentes<sup>10, 51, 52, 84, 91, 92</sup>.

Vários estudos feitos ao longo do tempo avaliaram outros índices também fornecidos pela videoqueratoscopia, através da análise da topografia corneal. Alguns destes são o índice de regularidade da superfície (SAI) e o índice de assimetria da superfície (SRI). Foi também verificado que ambos decrescem nos primeiros segundos após o pestanejo, e que existe uma correlação entre estes e outros métodos de diagnóstico de olho seco como sintomas, TRL, Schirmer, entre outros<sup>9, 85, 93</sup>.

#### **4.3.1 Correlação do índice *Tear Film Surface Quality* médio e do inquérito "*Ocular Surface Disease Index*"**

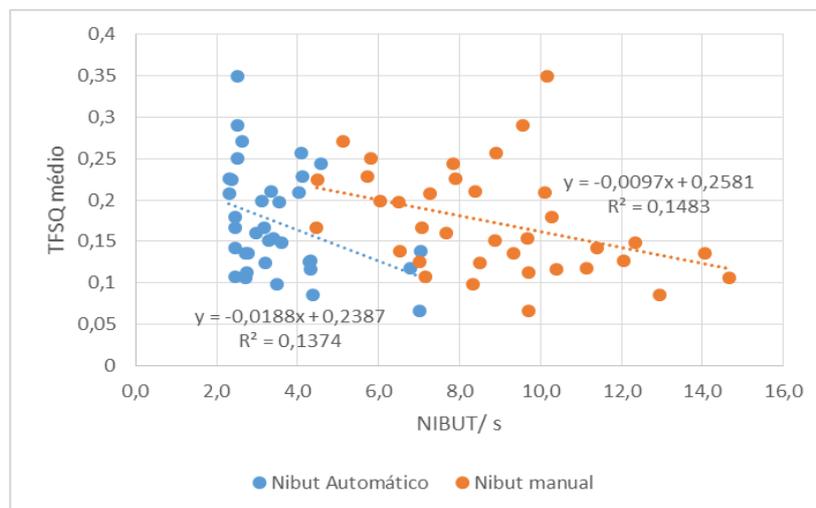
Não foi encontrada qualquer correlação entre o valor do índice TFSQ médio e os resultados do OSDI ( $r = -0.120; p = 0.485$ ). Como foi visto anteriormente, este índice obteve valores acima dos esperados (0.1) o que poderia indicar a presença de olho seco nos sujeitos em estudo. Os resultados do OSDI são ligeiramente mais dispersos, no entanto maioritariamente indicam sujeitos saudáveis sem sintomatologia. Mais uma vez este resultado era já esperado tendo em conta que também não existia qualquer correlação entre o TRLNI e o OSDI. Fica aqui claro que

analisando sujeitos sem olho seco e não existindo uma percepção clara sobre qual o valor de TFSQ que poderemos sem dúvida alguma considerar de olho seco é difícil fazer uma associação entre estes dois índices.

#### 4.4 Tempo de Rutura Lacrimal não invasivo e *Tear Film Surface Quality*

Como referido ao longo dos resultados e discussão até ao momento apesar de não existirem estudos clarificadores sobre este assunto, os vários autores e estudos já mencionados indicam que o esperado seja que exista uma correlação entre estes dois índices. Quando o valor do TRLNI é alto espera-se que o TFSQ seja inferior a 0.1, ou seja, se a rutura acontece mais tarde significa que existe uma maior estabilidade do filme lacrimal e por isso as distorções na grelha projetada serão notadas mais tardiamente. A estabilidade do filme lacrimal caracteriza a sua qualidade e por isso este índice será mais baixo.

Prevê-se assim que exista uma correlação negativa entre os valores de NIBUT e o índice TFSQ. Valores acima de 0.1 são indicativos de olho seco para o TFSQ e valores de  $11.2 \pm 6.8$  são os valores de referência de NIBUT para um paciente saudável.



**Figura 4. 13** Gráfico de dispersão e retas de regressão linear entre o tempo de rutura lacrimal não invasivo (manual e automático) com o índice *Tear Film Surface Quality*

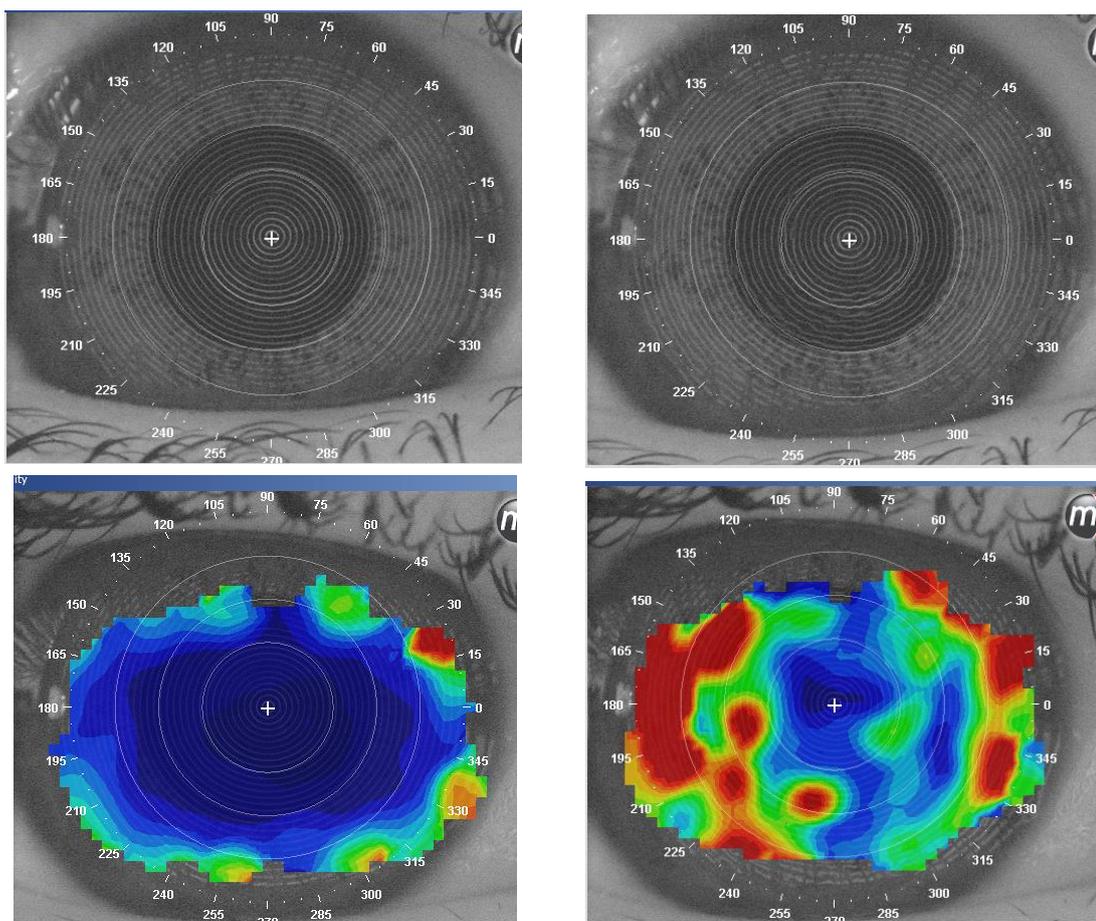
De acordo com a figura 4.13 esta correlação é verificada (apesar de ser fraca), seja o TRLNI medido de forma manual ou automática. Existem diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.001$  para TRLNI manual e  $p = 0.005$  para TRLNI automático) como tinha sido verificado e descrito anteriormente. Quando o TRLNI aumenta o índice TFSQ é menor, existindo uma maior

correlação para o TRLNI manual, já que os valores de TRLNI medidos são também eles superiores.

A associação negativa entre as duas grandezas é superior para o TRLNI manual, no entanto temos de ter em conta que os valores de TRLNI automático são mais baixos do que o esperado e mais uma vez que o TFSQ médio é superior a 0.1 porque se trata de um valor médio que inclui os valores deste índice após a rutura do filme lacrimal acontecer.

Quando olhamos para esta correlação com as lágrimas verificamos que é mais forte para Systane ultra e Systane Ultra Plus com uma significância estatística inferior a 0.001 ( $r = -0.586; p < 0.001$  e  $r = -0.566; p < 0.001$ , respetivamente). Na lágrima HyalDrop a correlação é menos forte mas ainda significativa ( $r = -0.409; p = 0.013$ ).

No estudo de Laura Elisabeth Downie<sup>82</sup>, também já se tinha verificado esta correlação, onde mostrou também uma boa repetibilidade e sensibilidade neste método. Neste estudo a autora mostra imagens recolhidas onde se verifica que á medida que o tempo passa a instabilidade do filme lacrimal é maior e em áreas superiores, o que demonstramos na imagem seguinte.

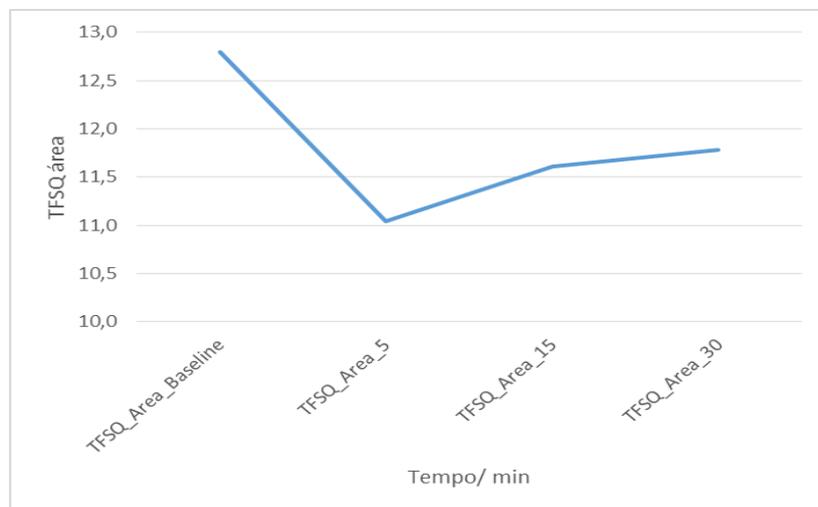


**Figura 4. 14** Miras a distorcer ao longo do tempo nas figuras superiores. Nas figuras inferiores vê-se a instabilidade do filme lacrimal ao longo do tempo, sendo que as cores mais quentes representam a rutura do filme lacrimal.

#### 4.5 Tear Film Surface Quality área

O índice TFSQ área representa a área onde a rutura acontece após a desestabilização da lágrima. Tendo em conta toda a área de análise (superior, inferior, nasal, temporal e central) e independentemente de onde a rutura aconteça este *software* indica qual a percentagem da área total onde se dá a rutura até ao pestanejo. Quando os valores da área são elevados significa que a zona da rutura é superior. Espera-se que para valores de TRLNI mais baixos obtenham valores maiores de área, pois a rutura acontecerá mais cedo aumentando a área até ao pestanejo.

Os resultados do índice TFSQ área são equivalentes ao do TFSQ médio, já que estes dois estão diretamente relacionados. Espera-se que quando um aumenta o outro também.



**Figura 4. 15** Gráfico da variação do índice *Tear Film Surface Quality* área para todos os pacientes ao longo de 30 minutos sem instilação de lágrima artificial

No gráfico da figura 4.15 presenciamos a variação do índice TFSQ área ao longo dos 30 minutos sem instilação de lágrima artificial. Tal como aconteceu com o índice TFSQ médio ao fim de 5 minutos o valor da área onde se verificou a irregularidade das miras desceu. Tendo em conta que o TFSQ médio também tinha diminuído, mesmo não sendo significativo, já era esperado isto acontecer. O valor médio da TFSQ área é de  $12.79 \pm 8.11$  %, ou seja, um valor baixo tal como esperado, já que quanto menor a área onde se dá a instabilidade melhor a qualidade lacrimal e mais tarde se verifica a rutura do filme lacrimal.

Na tabela 4.6 encontram-se os valores médios do índice TFSQ área sem lágrima e com as três lágrimas ao longo dos 30 minutos. Os valores de  $p$  a negrito referem-se a valores estatisticamente significativos.

**Tabela 4. 6** Valores médios do índice *Tear Film Surface Quality* área ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

	Lágrima				p
	Sem lágrima	Systane Ultra	Systane Ultra Plus	HyalDrop	
	Média (%)	Média (%)	Média (%)	Média (%)	
TFSQ área Baseline	12.8	7.2	8.0	7.7	<b>0.002</b>
TFSQ área 5 min.	11.0	11.1	10.1	13.5	0.287
TFSQ área 15 min.	11.6	12.5	14.2	12.5	0.491
TFSQ área 30 min.	11.8	12.4	11.9	13.5	0.361
p	0.283	<b>0.002</b>	<b>0.006</b>	<b>0.001</b>	

Quando nos referimos aos valores sem qualquer instilação de lágrima, tal como tinha sido verificado pelo gráfico 4.15 a sua variação não é estatisticamente significativa ( $p=0.283$ ), ou seja, nas diferentes medições ao longo do tempo o valor da área onde se dá a rutura do filme lacrimal não varia muito.

Quando existe a colocação da lágrima artificial e já olhando para os resultados anteriores do TRLNI e do TFSQ médio esperava-se aqui uma diminuição da área com instabilidade da superfície e conseqüente rutura da película lacrimal. Este valor é estatisticamente significativo ( $p=0.002$ ). Os valores são assim correspondentes ao esperado tendo em conta a melhoria já verificada nos referidos parâmetros anteriormente.

Após 5 minutos, verifica-se novamente um aumento da área para valores semelhantes aos iniciais, excetuando a lágrima HyalDrop que piora os seus resultados. Assim, verifica-se mais uma vez que a eficácia das três lágrimas artificiais é perdida ao fim de 5 minutos.

Para todas as lágrimas em estudo se presenciam valores estatisticamente significativos quando comparamos o valor inicial do TFSQ área com os valores ao fim de 5, 15 e 30 minutos ( $p=0.002$ ,  $p=0.006$  e  $p=0.001$  para as lágrimas Systane Ultra, Systane Ultra Plus e HyalDrop, respetivamente).

Novamente a lágrima Systane Ultra é aquela que apresenta resultados melhores e mais constantes, pois apesar de perder a sua eficácia ao fim de 5 minutos, os valores apresentados de seguida são os encontrados sem qualquer instilação de lágrima artificial.

De referir, que tratando-se de um parâmetro novo, tal como o TFSQ não existem estudos que apoiem estes resultados, no entanto tal como foi visto anteriormente este *software* para análise lacrimal com recurso à topografia, permite uma análise da lágrima numa área considerável (7 mm). Desta forma, percebe-se que valores médios para o *baseline* de  $12,79 \pm 8.11$  % podem ser

considerados muito bons, demonstrando que para uma população geral sem indicação de olho seco, o valor médio da área onde se dá a rutura é inferior a 15% da sua área total.

Apesar do estudo de Downie<sup>82</sup> não se referir especificamente á área, é feita referência a instabilidade do filme lacrimal e respetiva área onde ocorre, onde se demonstra que à medida que o tempo passa o índice TFSQ aumenta e a rutura aumenta em áreas cada vez superiores, como podemos ver na figura 4.16.

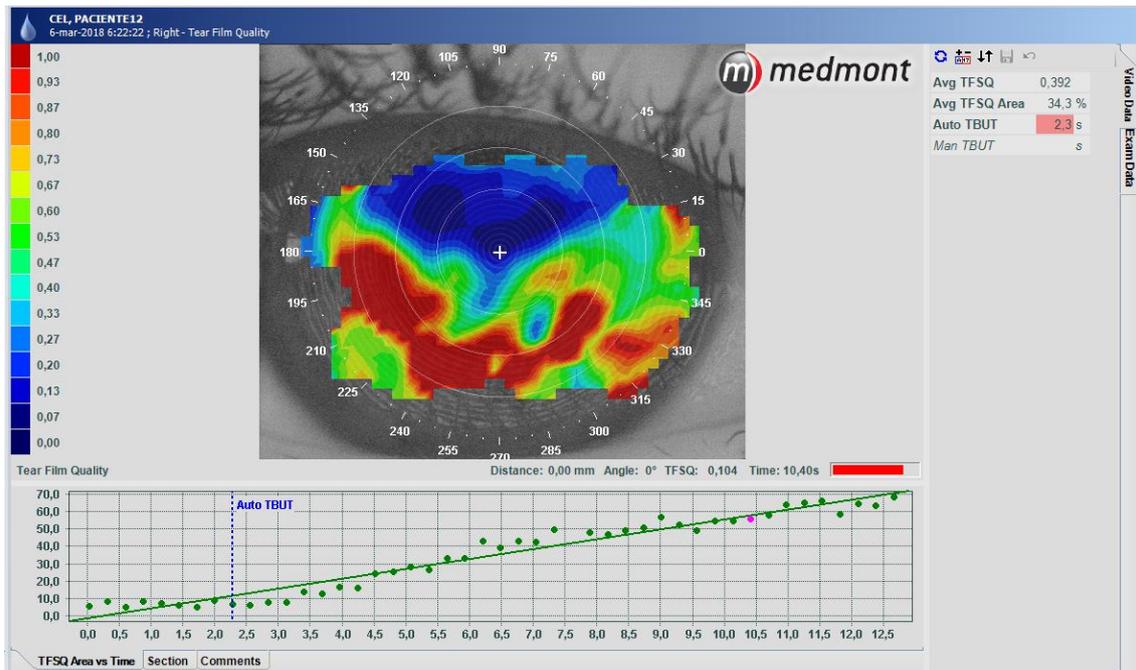


Figura 4. 16 Representação da variação do índice TFSQ área com o tempo até ao momento do pestanejo

#### 4.5.1 Correlação dos índices *Tear Film Surface Quality* médio e *Tear Film Surface Quality* área

Na tabela 4.7 está representada a correlação entre o TFSQ médio e o TFSQ área. Os valores de  $\rho$  a negrito referem-se a valores estatisticamente significativos.

Podemos verificar a existência de uma correlação muito forte entre estes índices para todos os tempos sem lágrima e para cada uma das lágrimas.

**Tabela 4. 7** Correlação entre *Tear Film Surface Quality* avg e *Tear Film Surface Quality* área para todos os tempos e todas as lágrimas

	Lágrima							
	Sem lágrima		Systane Ultra		Systane Ultra Plus		HyalDrop	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Baseline</b>	0,971	<b>p&lt;0,001</b>	0,776	<b>p&lt;0,001</b>	0,900	<b>p&lt;0,001</b>	0,847	<b>p&lt;0,001</b>
<b>5 minutos</b>	0,974	<b>p&lt;0,001</b>	0,941	<b>p&lt;0,001</b>	0,916	<b>p&lt;0,001</b>	0,958	<b>p&lt;0,001</b>
<b>15 minutos</b>	0,983	<b>p&lt;0,001</b>	0,971	<b>p&lt;0,001</b>	0,965	<b>p&lt;0,001</b>	0,945	<b>p&lt;0,001</b>
<b>30 minutos</b>	0,965	<b>p&lt;0,001</b>	0,9311	<b>p&lt;0,001</b>	0,943	<b>p&lt;0,001</b>	0,951	<b>p&lt;0,001</b>

Seja a análise feita ao longo do tempo, sem lágrima e para cada uma das lágrimas, ou entre as diferentes lágrimas verifica-se sempre uma correlação muito positiva e estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Quanto maior o índice TFSQ médio, maior será o TFSQ área, já que quanta maior instabilidade na camada lipídica da película lacrimal, maior será a área onde se dá a rutura<sup>82, 57</sup>.

#### 4.6 *Tear Film Surface Quality* 0.5 segundos antes do Tempo de Rutura Lacrimal não Invasivo

O valor do índice TFSQ foi também registado 0.5 segundos antes do TRLNI automático, ou seja, pretendeu-se verificar se este valor seria muito diferente do valor quando se dão os primeiros pontos de rutura. Verificou-se que o seu valor médio também se encontra acima de 0.1, tal como o TFSQ médio, o que nos leva à conclusão que a instabilidade da superfície lacrimal se dá um pouco antes da rutura. Para certezas mais concretas este valor deveria ser estudado, por exemplo, de 0.5 em 0.5 segundos de forma a perceber exatamente quanto tempo antes da rutura ocorre a instabilidade da película lacrimal.

Na tabela 4.8 estão apresentados os valores do TFSQ 0.5 segundos antes da rutura ao longo do tempo de medição sem qualquer instilação de lágrima artificial e para as três lágrimas em estudo. Os valores de  $p$  a negrito representam valores estatisticamente significativos.

**Tabela 4. 8** Valores médios do índice *Tear Film Surface Quality* 0.5 segundos antes do Tempo de rutura lacrimal não invasivo ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

	Lágrima				p
	Sem lágrima	Systane Ultra	Systane Ultra Plus	HyalDrop	
	Média	Média	Média	Média	
TFSQ 0,5s Baseline	0,128	0,113	0,132	0,105	0,132
TFSQ 0,5s 5 min.	0,126	0,113	0,117	0,113	0,802
TFSQ 0,5s 15 min.	0,114	0,123	0,127	0,121	0,796
TFSQ 0,5s 30 min.	0,121	0,123	0,122	0,127	0,864
p	0,741	0,117	0,336	0,256	

A tabela 4.8 indica que não existem diferenças estatisticamente significativas neste parâmetro quando medido no baseline, após 5, 15 e 30 minutos, ou seja, independentemente da altura em que seja medido já se encontra alterado 0.5 segundos antes do TRLNI. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para cada um dos tempos, neste índice, entre lágrimas. Pode-se afirmar que independentemente da colocação de lágrima ou do tipo de lágrima, o seu valor não sofre alterações.

Anteriormente tinha sido verificado que após a instilação da lágrima artificial todos os índices medidos apresentavam incrementos positivos. No entanto, sendo este parâmetro anotado apenas 0.5 segundos antes da rutura ser verificada fica claro que é necessário um estudo do índice TFSQ ao longo de todo o tempo do vídeo (antes e após a rutura da película lacrimal) já que se trata de um parâmetro dinâmico e a instabilidade lacrimal pode ocorrer algum tempo antes de se verificar a rutura. Tal facto pode ser variável de sujeito para sujeito, se considerarmos o facto de que cada um apresenta uma camada lipídica diferente, podendo a sua rutura ser atrasada ou não tendo em conta o tipo de camada lipídica<sup>34, 94, 95</sup>.

#### 4.6.1 Correlação entre os índices *Tear Film Surface Quality* médio e o *Tear Film Surface Quality* 0.5 segundos

Apesar do índice TFSQ medido 0.5 segundos antes da rutura não apresentar diferenças estatisticamente significativas quando se procede à instilação de lágrima artificial, é esperada uma correlação entre este e o TFSQ médio.

Neste caso era esperado que quando se medisse o TFSQ 0.5 segundos antes da rutura se encontrasse um valor estatisticamente mais baixo do que o TFSQ médio, no entanto verifica-se que quando o segundo é alto nos 0.5 segundos antes já é superior ao esperado.

Na tabela 4.9 são apresentadas as correlações entre estes dois índices e a respetiva significância estatística.

**Tabela 4. 9 Correlação entre *Tear Film Surface Quality avg* e *Tear Film Surface Quality* 0.5 segundos para todos os tempos e todas as lágrimas**

	Lágrima							
	Sem lágrima		Systane Ultra		Systane Ultra Plus		HyalDrop	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Baseline</b>	0,679	<b>p&lt;0,001</b>	0,776	<b>p&lt;0,001</b>	0,855	<b>p&lt;0,001</b>	0,654	<b>p&lt;0,001</b>
<b>5 minutos</b>	0,749	<b>p&lt;0,001</b>	0,599	<b>p&lt;0,001</b>	0,576	<b>p&lt;0,001</b>	0,540	<b>p=0,001</b>
<b>15 minutos</b>	0,580	<b>p&lt;0,001</b>	0,540	<b>p&lt;0,001</b>	0,784	<b>p&lt;0,001</b>	0,283	p=0.083
<b>30 minutos</b>	0,688	<b>p&lt;0,001</b>	0,529	<b>p&lt;0,001</b>	0,781	<b>p&lt;0,001</b>	0,967	<b>p&lt;0,001</b>

Olhando para a tabela, verifica-se uma correlação bastante forte entre estes dois parâmetros, com valores estatisticamente significativos ( $p < 0.001$ ) sem lágrima, para a lágrima Systane e para a lágrima Systane Ultra Plus. Quando olhamos para a lágrima HyalDrop, aos 5 minutos esta correlação ainda é significativa, no entanto aos 15 minutos deixa de o ser e voltamos a ter a correlação aos 30 minutos. Tendo em conta todos os resultados obtidos até agora para esta lágrima, podemos justificar a não correlação aos 15 minutos pelo facto de ser aquela que apresenta piores resultados quer para o TRLNI quer para o TFSQ, apesar de ao fim do tempo de medição já se apresentarem valores normais (após evaporação, drenagem e absorção).

#### 4.7 *Tear Film Surface Quality* central

O valor médio de TFSQ no centro da córnea apresenta valores abaixo de 0.1 indicando assim que existe uma estabilidade normal da película lacrimal, ao contrário do que diz o valor de TFSQ médio que considera os valores do índice baseados em toda a área. À semelhança das outras tabelas, na tabela 4.10 apresentam-se os valores médios do TFSQ central sem instilação de

lágrima e para cada uma das lágrimas em estudo ao longo dos 30 minutos de medições. Os valores de  $p$  a negrito referem-se a valores estatisticamente significativos.

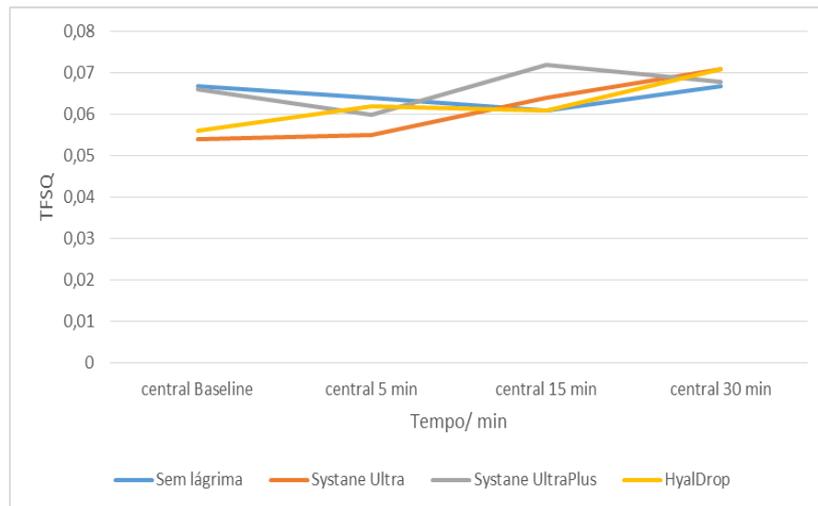
**Tabela 4. 10** Valores médios do índice Tear Film Surface Quality central ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

	Lágrima				p
	Sem lágrima	Systane Ultra	Systane UltraPlus	HyalDrop	
	Média	Média	Média	Média	
TFSQ central Baseline	0,067	0,054	0,066	0,056	0,049
TFSQ central 5 min.	0,064	0,055	0,060	0,062	0,432
TFSQ central 15 min.	0,061	0,064	0,072	0,061	0,485
TFSQ central 30 min.	0,067	0,071	0,068	0,071	0,842
p	0,461	<b>0,005</b>	0,473	<b>0,011</b>	

Como se pode ver pela análise da tabela 4.10, quando não existe instilação de lágrima artificial o valor deste índice não é alterado de forma significativa independentemente do número de vezes que a medição é realizada nas mesmas condições ( $p=0,461$ ). Tal resultado é equivalente ao já encontrado para todos os índices referidos anteriormente. Verifica-se também que nesta zona todos os valores são inferiores a 0.1.

Quando é colocada a lágrima 1, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa neste índice da medição dos 5 minutos para os 15 minutos, sendo que este valor aumenta o que não seria esperado, no entanto temos de verificar que este só aumenta porque inicialmente se apresentava mais baixo do que o valor sem lágrima (valor médio de  $0.066 \pm 0.028$ ). Assim, verifica-se que após a colocação da lágrima Systane Ultra este índice também têm uma melhoria imediata tal como os anteriores. Ao fim dos 30 minutos mantem-se abaixo do valor indicativo de olho seco.

No que se refere à lágrima Systane Ultra Plus não existem diferenças estatisticamente significativas ao longo dos 30 minutos ( $p=0.473$ ), tal como aconteceu sem lágrima. Por fim, na lágrima HyalDrop verifica-se uma diferença estatisticamente significativa (com aumento,  $p=0.011$ ) dos 0 para os 30 minutos e dos 5 para os 30 minutos. Pode-se considerar que a primeira e a terceira lágrima são aquelas que demonstram melhores resultados para a regularidade da superfície na área central, apesar de mais uma vez a sua eficácia ser perdida logo aos 5 minutos após a colocação.



**Figura 4. 17** Gráfico do Tear Film Surface Quality central para as diferentes lágrimas ao longo de 30 minutos.

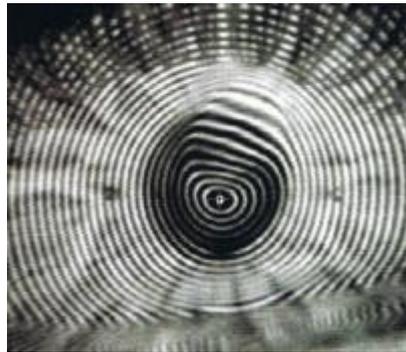
No gráfico da figura 4.17 é possível visualizar as variações do TFSQ central ao longo dos 30 minutos de medições. As lágrimas Systane Ultra (laranja) e HyalDrop (amarelo) são as que apresentam um índice mais baixo (melhores resultados) imediatamente após a colocação da gota de lágrima artificial. No entanto são também as que apresentam um pior resultado ao fim dos 30 minutos aproximando-se do valor deste índice para sem lágrima indicando que a sua eficácia tende a desaparecer ao fim deste tempo.

A lágrima “Systane Ultra Plus” (cinzento) parte de uma valor equivalente ao sem lágrima, decrescendo ao fim dos 5 minutos e voltando a aumentar ao fim dos 15 minutos. Quando chegamos aos 30 minutos o seu valor volta aos valores iniciais.

Este índice é referente a uma zona muito central da córnea e é, portanto, aquele que possivelmente podemos comparar de uma forma mais direta com os outros métodos de medida, já que em todos ele a observação das miras, apesar de depender de um observador, acontece nesta zona. Quando o TRLNI é observado através de queratometria, topografia ou com o Tearscope Plus o observador foca-se numa zona central de aproximadamente 5 mm ou menos e a instabilidade da película lacrimal vai portanto ser observada aqui.

Quando esta instabilidade da película lacrimal acontece numa zona mais periférica, ela não é observada de imediato, o que leva automaticamente a um aumento no TRLNI já que as distorções só são percebidas quando atingem a zona mais central.

Na figura 4.18 vê-mos a representação da distorção das miras projetadas na córnea com o Tearscope Plus. Se olharmos para a zona central é fácil perceber a distorção da grelha, mas numa zona inferior por exemplo, é difícil perceber se estamos perante distorção por rutura ou simplesmente perante uma distorção devido ao menisco lacrimal acumulado. Da mesma forma, a zona superior é em grande parte coberta pelas pestanas, dificultando a observação das miras. A zona central é portanto aquela que vai ser sempre foco do observador e onde a rutura possivelmente vai ser observada com maior facilidade e certeza, mas fornecendo em muitos casos um valor mais elevado de TRLNI.



**Figura 4. 18** Representação da grelha distorcida após rutura do filme lacrimal com recurso ao Tearscope Plus

#### 4.7.1 Correlação entre o índice *Tear Film Surface Quality* médio e o *Tear Film Surface Quality* central

Na tabela 4.11 estão apresentadas as correlações para os índices TFSQ médio e TFSQ central. Mais uma vez espera-se que estes estejam correlacionados, já que quando o valor de um aumenta também se espera que o outro aumente em proporção pois a instabilidade do filme lacrimal mesmo não sendo de forma imediata na zona central também contribui para o valor médio deste parâmetro.

**Tabela 4. 11 Correlação entre o *Tear Film Surface Quality* avg e o *Tear Film Surface Quality* central para todos os tempos e todas as lágrimas**

	Lágrima							
	Sem lágrima		Systane Ultra		Systane Ultra Plus		HyalDrop	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Baseline	0,637	<b>p&lt;0,001</b>	0,841	<b>p&lt;0,001</b>	0,572	<b>p&lt;0,001</b>	0,643	<b>p&lt;0,001</b>
5 minutos	0,337	<b>p&lt;0,05</b>	0,980	<b>p&lt;0,001</b>	0,420	<b>p&lt;0,001</b>	0,218	p=0,202
15 minutos	0,359	<b>p&lt;0,05</b>	0,975	<b>p&lt;0,001</b>	0,804	<b>p&lt;0,001</b>	0,540	<b>p=0,001</b>
30 minutos	0,488	<b>p&lt;0,05</b>	0,981	<b>p&lt;0,001</b>	0,584	<b>p&lt;0,001</b>	0,269	p=0,112

Quando não é instilada qualquer lágrima e para a lágrima Systane Ultra e Systane Ultra Plus existe uma correlação positiva e estatisticamente significativa. Na lágrima HyalDrop os resultados são mais variáveis, só apresentando uma correlação estatisticamente significativa para o imediato e para os 15 minutos. Tal como se tem verificado, esta lágrima apresenta maior variação de resultados em todos os parâmetros, sendo por vezes superior na forma imediata mas piorando a sua eficácia ao longo do tempo, ultrapassando os valores médios quando comparado ao sem lágrima.

#### 4.8 *Tear Film Surface Quality* inferior

Na tabela 4.12 estão apresentados os valores médios do TFSQ na zona inferior da córnea. Neste caso nenhuma das lágrimas apresenta diferenças estatisticamente significativas neste valor ao longo dos 30 minutos e o mesmo acontece sem qualquer lágrima. Quando se analisa as diferenças no baseline, nos 5, 15 e 30 minutos para cada uma das lágrimas e sem lágrima as diferenças também não são significativas. No entanto, neste caso é importante referir que apesar de em alguns casos o valor ultrapassar os 0.1, maioritariamente encontram-se abaixo

desse valor ou muito próximos. Olhando, por exemplo, para a lágrima HyalDrop é notório ser aquela que apresenta melhores resultados, sendo que apenas ao fim dos 30 minutos o seu valor ultrapassa a referência para 0.107. Desta forma, trata-se da lágrima com melhores resultados deste índice na zona inferior da córnea até aos 15 minutos.

**Tabela 4. 12** Valores médios do índice *Tear Film Surface Quality* inferior ao longo de 30 minutos sem lágrima e para a lágrima 1, 2 e 3 e respetiva significância estatística

	Lágrima				p
	Sem lágrima	Systane Ultra	Systane Ultra Plus	HyalDrop	
	Média	Média	Média	Média	
TFSQ inferior Baseline	0,111	0,093	0,109	0,094	0,222
TFSQ inferior 5 min.	0,094	0,096	0,103	0,097	0,903
TFSQ inferior 15 min.	0,096	0,100	0,113	0,099	0,238
TFSQ inferior 30 min.	0,103	0,106	0,100	0,107	0,923
p	0,056	0,070	0,363	0,371	

Apesar dos valores do TFSQ inferior serem superiores aos do TFSQ central, podemos considerá-los ainda relativamente baixos (muito próximos do valor de referência 0.1). Desta forma, devemos inquirir sobre qual será a zona onde acontece a instabilidade do filme lacrimal de forma a elevar os valores medidos para o TFSQ médio. O instrumento apenas fornece os valores do TFSQ central e inferior e por isso a zona nasal, temporal e superior não é analisada individualmente. No entanto nos vídeos poderíamos ter uma ideia de onde a rutura acontece maioritariamente procedendo a uma análise pormenorizada para cada sujeito. Isto não foi feito, no entanto de acordo com os resultados obtidos podemos pensar que a rutura possa acontecer numa zona mais inferior e nasal ou temporal.

#### 4.8.1 Correlação entre o índice *Tear Film Surface Quality* médio e o *Tear Film Surface Quality* inferior

Na tabela 4.13 apresentam-se os resultados da correlação entre o índice TFSQ médio e o TFSQ inferior e respetivas significâncias estatísticas.

**Tabela 4. 13** Correlação entre o *Tear Film Surface Quality* avg e o *Tear Film Surface Quality* inferior para todos os tempos e todas as lágrimas

	Lágrima							
	Sem lágrima		Systane Ultra		Systane Ultra Plus		HyalDrop	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Baseline	0,601	<b>p&lt;0,001</b>	0,677	<b>p&lt;0,001</b>	0,422	<b>p&lt;0,001</b>	0,643	<b>p&lt;0,001</b>
5 minutos	0,612	<b>p&lt;0,001</b>	0,735	<b>p&lt;0,001</b>	0,490	<b>p&lt;0,001</b>	0,218	<b>p=0,001</b>
15 minutos	0,485	<b>p&lt;0,001</b>	0,540	<b>p&lt;0,001</b>	0,647	<b>p&lt;0,002</b>	0,540	<b>p=0,001</b>
30 minutos	0,651	<b>p&lt;0,001</b>	0,466	<b>P=0.004</b>	0,493	<b>p&lt;0,001</b>	0,269	<b>p=0,030</b>

Mais uma vez não é surpreendente a correlação encontrada entre estes dois parâmetros. Como vimos anteriormente os valores do TFSQ inferior são mais próximos de 0.1, mostrando que a rutura pode surgir mais nesta zona do que na central. Estes valores contribuem para o cálculo final que o *software* faz do TFSQ médio.

#### 4.8.2 Correlação entre o índice *Tear Film Surface Quality* inferior e o *Tear Film Surface Quality* central

Na tabela 4.14 verificam-se as correlações existentes entre os índices TFSQ inferior e o TFSQ central, sendo que os valores de *p* a negrito representam valores estatisticamente significativos.

**Tabela 4. 14** Correlação entre o *Tear Film Surface Quality* inferior e o *Tear Film Surface Quality* central para todos os tempos e todas as lágrimas

	Lágrima							
	Sem lágrima		Systane Ultra		Systane Ultra Plus		HyalDrop	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Baseline	0,601	<b>p&lt;0,001</b>	0,677	<b>p&lt;0,001</b>	0,422	<b>p&lt;0,001</b>	0,643	<b>p&lt;0,001</b>
5 minutos	0,612	<b>p&lt;0,001</b>	0,735	<b>p&lt;0,001</b>	0,490	<b>p&lt;0,001</b>	0,218	<b>p=0,001</b>
15 minutos	0,485	<b>p&lt;0,001</b>	0,540	<b>p&lt;0,001</b>	0,647	<b>p&lt;0,002</b>	0,540	<b>p=0,001</b>
30 minutos	0,651	<b>p&lt;0,001</b>	0,466	<b>P=0.004</b>	0,493	<b>p&lt;0,001</b>	0,269	<b>p=0,030</b>

O TFSQ central apresenta valores melhores (mais próximos de 0.1) do que o TFSQ inferior e a correlação entre eles também é estatisticamente significativa de uma forma maioritária. A lágrima HyalDrop volta aqui a apresentar maior instabilidade. Podemos novamente explicar esta variação pelo fato de ser aquela que apresenta resultados mais controversos, mostrando piores resultados ao longo do tempo, no entanto para o TFSQ central e para o TFSQ inferior parece ter resultados mais positivos. Podemos questionar se a eficácia desta lágrima, por viscosidade ou até por algum dos seus componentes não poderá estar a provocar maior eficácia nestas zonas no controlo da camada lipídica, mas com uma durabilidade inferior as outras duas lágrimas em estudo.

#### 4.9 Fator Idade e Sexo

Apesar da amostra não ser elevada e ser maioritariamente constituída por mulheres procede-se a uma análise superficial do fator idade e sexo.

Quando analisada a correlação entre idade e TFSQ central e idade com TFSQ médio encontrou-se para ambos uma correlação inversa, ou seja, quanto maior a idade mais baixo o valor do TFSQ. Esta correlação encontrou-se quando não era colocada qualquer lágrima artificial, o que já não se verifica após a colocação das lágrimas em estudo. Daqui podemos inquirir-nos sobre duas coisas. Em primeiro o porque deste índice melhorar quanto maior a idade já que segundo os estudos encontrados (apesar da controvérsia ainda gerada), quanto maior a idade maior será a instabilidade da película lacrimal<sup>34, 46</sup>. No entanto devemos ter em atenção que a população usada era essencialmente universitária com uma idade média de  $26 \pm 7$  anos, sendo portanto demasiado jovem e sem comparações precisas não se esperando assim obter muitas diferenças no comportamento da película lacrimal dentro desta faixa etária. Em segundo lugar quando são colocadas lágrimas porque já não se verifica esta correlação? Isto leva-nos a pensar que os seus componentes de estabilização da película lacrimal podem produzir efeitos diversos conforme o tipo de lágrima (melhor ou pior qualidade) quando colocada.

No que se refere às diferenças entre homens e mulheres verifica-se que o valor do TFSQ inferior é superior nas mulheres, o que para já não nos permite tirar uma conclusão imediata já que os termos de comparação (pela amostra utilizada) são muito baixos.

Na literatura diversos são os estudos sobre o fator idade e sexo, no entanto a controvérsia gerada ainda é elevada. Alguns encontram valores piores com a idade a para mulheres e outros

não encontram qualquer correlação, Neste caso tendo em conta a amostra utilizada não é correto afirmar nem uma coisa nem outra, necessitando de maior investigação.

## 5. Conclusões

Tendo em conta os resultados obtidos, enumeram-se de seguida as principais conclusões retiradas deste estudo:

1. Os valores de TRLNI medidos de forma automática são estatisticamente mais baixos que os medidos de forma manual ( $p < 0.001$ ).
2. Após a instilação de lágrima artificial existe uma melhoria significativa de imediato nos valores de TRLNI apesar de devido aos seus valores baixos não ser significativo ( $p > 0.05$ ).
3. Não foi encontrada uma correlação entre os valores de TRLNI e OSDI ( $p = 0.279$ ).
4. O valor do índice TFSQ tem uma melhoria significativa na forma imediata ( $p < 0.001$ ) após a colocação de qualquer uma das lágrimas artificiais em estudo.
5. Os índices TFSQ área, TFSQ inferior, TFSQ central e TFSQ médio estão todos correlacionados entre si, já que se espera que variações num afete impreterivelmente o outro.
6. O índice TFSQ médio avalia a variação deste índice ao longo de todo o tempo de gravação (até ao pestanejo ou fim do vídeo), não sendo por isso o mais correto para uma discriminação entre olho seco ou olho saudável.
7. O TFSQ central é aquele que parece poder ser utilizado numa comparação mais direta a outros métodos de medida pois refere-se à mesma área usada em aparelhos até agora considerados para avaliar a estabilidade lacrimal.
8. A lágrima Systane Ultra e Systane Ultra Plus são aquelas que apresentam melhores resultados de uma forma geral.
9. A lágrima HyalDrop parece obter alguns resultados satisfatórios, no entanto é aquela que provoca maior instabilidade lacrimal após algum tempo.
10. Nenhuma das lágrimas apresenta eficácia após os 5 minutos de instilação para nenhum dos índices medidos.

## 6. Trabalho Futuro

De modo a complementar a investigação e consolidar os resultados existentes recomenda-se:

Aumentar o tamanho da amostra considerando valores de TRLNI mais baixos e portanto diferenças mais pequenas para o cálculo da amostra.

Incluir a análise de outros sinais como o TRL, Schirmer e TRLNI com outro instrumento como o Tearscope Plus para comparação e complemento.

Análise detalhada sobre o índice TFSQ médio ao longo do tempo de gravação estudando de forma mais eficaz a sua variação.

Avaliar alterações no OSDI com a instilação da lágrima artificial.

Utilização de lágrimas artificiais com composições diferentes (por exemplo, sprays de lipossomas).

Estudar alterações nos parâmetros da topografia corneal ao longo de um tempo de uso superior e/ou com pacientes com olho seco.

## 7. Bibliografia

1. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001;45 Suppl 2(March):S203-S210.
2. Gonzalez-Meijome JM. *Contactologia*. (Gonzalez-Meijome JM, ed.). Santiago de Compostela: Unidixital S.L.; 2005.
3. Efron N. *Contact Lens Complications*. Oxford, England: Butterworth-Heinemann; 1999.
4. Gonzalez-Meijome JM. *Superfície Ocular Y Lentes de Contacto*. Madrid: Fundacion Salud Visual, Desarrollo Optometrico y Audiológico; 2016.
5. Grosvenor T. *Optometria de Atención Primaria*. 1ª edição. Barcelona: Masson; 2005.
6. Efron N. *Lentes de Contacto de A a Z*. Loures: Lusociência; 2004.
7. Swamynathan SK. Ocular surface development and gene expression. *J Ophthalmol*. 2013;2013:103947.
8. Makateb A, Torabifard H. Dry eye signs and symptoms in night-time workers. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(4):270-273.
9. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: Quantification approach. *Ocul Surf*. 2005;3(2):81-95.
10. Ring MH, Rabensteiner DF, Horwath-Winter J, et al. Non invasive assessment of the human tear film dynamics. *Ann Anat*. 2015;202:61-70.
11. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):399-407.
12. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A review. *Exp Eye Res*. 2013;117:28-38.
13. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*. 2017;15(3):269-275.
14. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. *Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development*. Vol 134. 1st ed. Elsevier Inc.; 2015.
15. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and Structure of the Cornea: Implications and Association with Corneal Disorders. *Surv Ophthalmol*. 2018.

16. Kanski JJ BB. *Oftalmologia Clínica: Uma Abordagem Sistemática*. (Elsevier Brasil, ed.); 2016.
17. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):404-437.
18. Contreras-Corona RG, Anaya-Pava EJ, Gallegos-Valencia AJ, Villarreal-Maíz JA. Densidad y morfología de células del endotelio corneal en adultos jóvenes del norte de México. *Rev Mex Oftalmol*. 2014;88(3):99-103.
19. Al-Abdulmunem M. Relation between tear breakup time and spontaneous blink rate. *Int Contact Lens Clin*. 1999;26(5):117.
20. Al-Abdulmunem M, Briggs ST. Spontaneous blink rate of a normal population sample. *Int Contact Lens Clin*. 1999;26(2):29-32.
21. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res*. 1973;15(5):515-525.
22. Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, et al. Temperatures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjögren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. *Ocul Surf*. 2016;14(1):64-73.
23. Stern JA, Walrath LC, Goldstein R. The Endogenous Eyeblink. *Psychophysiology*. 1984;21(1):22-33.
24. Wolf E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1946;66:291-305.
25. As G, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer : A contemporary perspective. 2017;163:17-28.
26. McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf*. 2003;1(3):97-106.
27. Pucker AD, Nichols JJ. Analysis of meibum and tear lipids. *Ocul Surf*. 2012;10(4):230-250.
28. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*. 1977;22(2):69-87.
29. Ewen King-Smith P, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2418-2423.
30. Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J, Guillon JP. The lipid layer and stability

- of the precorneal tear film in newborns and infants. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1408-1411.
31. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:79-88-93.
  32. Ewen King-Smith P, Hinel EA, Nichols JJ, et al. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Ocul Surf*. 2012;10(4):230-250.
  33. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):284-333.
  34. Maissa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics-Effect of age and gender. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):176-182.
  35. Guillon JP. Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Contact lens anterior eye*. 1998;Supplement:S31-S40.
  36. 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):818-824.
  37. ER. B. *Biochemistry of the Eye*. New York: Plenum Press ed; 1991.
  38. Prydal JI, Artal P WH et al. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2006-2011.
  39. Bright AM, Tighe BJ. The composition and interfacial properties of tears, tear substitutes and tear models. *J Br Contact Lens Assoc*. 1993;16(2):57-66.
  40. Linsen C ML. Physiology of the lacrimal system. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1990;238:35-44.
  41. Paulsen FP, Schaudig U, Thale AB. Drainage of tears: Impact on the ocular surface and lacrimal system. *Ocul Surf*. 2003;1(4):180-191.
  42. King-Smith PE, Begley CG, Braun RJ. Mechanisms, imaging and structure of tear film breakup. *Ocul Surf*. 2018;16(1):4-30.
  43. MS N. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol*. 1969;47(4):865-880.
  44. Mengher LS, Pandher KS BA. Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol*. 1986;64:441-444.
  45. Pult H, Riede-Pult BH. A new modified fluorescein strip: Its repeatability and

- usefulness in tear film break-up time analysis. *Contact Lens Anterior Eye*. 2012;35(1):35-38.
46. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. The Ocular Surface TFOS DEWS II Report epidemiology Summary. *TFOS DEWS II Rep Exec Summ*. 2017;15(3):1-11.
47. Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2014;12(1):2-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2013.10.002>.
48. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-283.
49. Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: A literature review. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1419-1433.
50. Essa L, Laughton D, Wolffsohn JS. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Contact Lens Anterior Eye*. 2018;41(1):60-68.
51. Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1934-1940.
52. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):83-87.
53. Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(9):1631-1635.
54. Wander AH, Koffler BH. Extending the duration of tear film protection in dry eye syndrome: Review and retrospective case series study of the hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert. *Ocul Surf*. 2009;7(3):154-162.
55. Wang T-J, Wang I-J, Ho J-D, Chou H-C, Lin S-Y, Huang M-C. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl-guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: A 4-week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Ther*. 2010;32(1):44-52.
56. Wang MTM, Ganesalingam K, Loh CS, et al. Compatibility of phospholipid liposomal spray with silicone hydrogel contact lens wear. *Contact Lens Anterior*

- Eye*. 2017;40(1):53-58.
57. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575-628.
58. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312-334.
59. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574.
60. Prigol, A. M., Tenório, M. B., Matschinke, R. et al. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(1):24-28.
61. Lira M, Oliveira MEGR, Franco S. Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day. *Clin Exp Optom*. 2011;94(6):557-562.
62. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(8):491-497.
63. Aragona, P., Papa, V., Micali, A., Santocono, M. A, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronatecontaining artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2002;244:109–112.
64. Wang, T.J., Wang, I.J., Ho, J.D. et al. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl-guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: a 4-week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Ther*. 2010;32:44–52.
65. Gifford P, Evans BJW, Morris J. A clinical evaluation of Systane. *Contact Lens Anterior Eye*. 2006;29(1):31-40.
66. Jacobi, C., Kruse, F.E., and Cursiefen C. Prospective, randomized, controlled comparison of SYSTANE UD eye drops versus VISINE INTENSIV 1% EDO eye drops for the treatment of moderate dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:598–603.
67. Alonso-Caneiro D, Turuwhenua J, Iskander DR, Collins MJ. Diagnosing dry eye

- with dynamic-area high-speed videokeratography. *J Biomed Opt.* 2011;16(7):76012.
68. Montés-Micó R, Cerviño A, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Madrid-Costa D. The tear film and the optical quality of the eye. *Ocul Surf.* 2010;8(4):185-192.
69. Alonso-caneiro D, Member S, Iskander DR, Member S, Collins MJ. Assessment of Tear Film Surface Quality Using Dynamic-Area High-Speed Videokeratography. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009;56(5):1-8.
70. Tyagi G, Alonso-Caneiro D, Collins M, Read S. Tear Film Surface Quality With Rigid and Soft Contact Lenses. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2012;38(3):171-178.
71. Garcia-Catalan M, Jerez-Olivera E, Benitez-Del-Castillo-Sanchez J. Dry eye and quality of life. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84:84: 451–458.
72. Schiffman Rm CMJGHJDRBL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615-621.
73. Amparo F, Schaumberg DA DR. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology.* 2015;122:1498-1503.
74. Pinto RR. *Introdução À Análise de Dados Com Recurso Ao SPSS.* 2ª edição. (Robalo M, ed.). Lisboa: Edições Silabo; 2012.
75. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 19. 2000;(483-486).
76. Gonzalez-Garcia, M.J., Gonzalez-Saiz, A., de la Fuente, B. et al. Exposure to a controlled adverse environment impairs the ocular surface of subjects with minimally symptomatic dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4026e4032.
77. Purslow C, Wolffsohn J. The Relation between Physical Properties of the Anterior Eye and Ocular Surface Temperature. 2007;84(3):197-201.
78. Tesón M, González-García MJ, López-Miguel A, et al. Influence of a controlled environment simulating an in-flight airplane cabin on dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):2093-2099.
79. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(4):758-760.

80. Abusharha A a., Pearce EI. The Effect of Low Humidity on the Human Tear Film. *Cornea*. 2012;32(4):1.
81. Cho, Pauline; Douthwaite W. The Relation between Invasive and Noninvasive Tear Break-up Time. *Optom Vis Sci*. 1995;72(1):17-22.
82. Downie LE. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(12):7260-7268.
83. Cho P BB. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci*. 1993;70(1):30-38.
84. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S. Repeated measurements of dynamic tear distribution on the ocular surface after instillation of artificial tears. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3325-3329.
85. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build up time. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2002;43:1783-1790.
86. Palakuru JR, Wang J, Aquavella J V. Effect of Blinking on Tear Volume After Instillation of Midviscosity Artificial Tears. *AJOPHT*. 2008;146(6):920-924.
87. Springs C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: Details of its mechanism of action. *Res Proj Dry Eye Syndr*. 2010;45:139-147.
88. Uchiyama E, Di Pascuale MA, Butovich IA, McCulley JP. Impact on Ocular Surface Evaporation of an Artificial Tear Solution Containing Hydroxypropyl Guar. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract*. 2008;34(6):331-334.
89. Szczesna-Iskander DH, Iskander DR, Read SA, Alonso-Caneiro D. Noninvasive In Vivo Assessment of Soft Contact Lens Type on Tear Film Surface Quality. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012;53(1):525.
90. Kopf M, Yi F, Iskander DR, Collins MJ, Shaw AJ, Straker B. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic videokeratoscopy. *J Optom*. 2008;1(1):14-21.
91. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Bozkurt B, Irkec M. Effect of artificial tears on automated visual field testing in patients with glaucoma and dry eye. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(2):110-114.
92. Speaker MG. Effect of Artificial Tears on Visual Acuity. 2005:5-10.

93. De Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratoscopic indices. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1102-1109.
94. Guillon M, Maissa C, Wong S, Patel T, Garofalo R. Effect of lens care system on silicone hydrogel contact lens wettability. *Contact Lens Anterior Eye*. 2015;38(6):435-441.
95. Remeseiro B, Penas M, Barreira N, Mosquera A, Novo J, García-Resúa C. Automatic classification of the interferential tear film lipid layer using colour texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2013;111(1):93-103.

## 8. Anexos

### 7.1 Ficha Clínica

#### Ficha Clínica

Paciente n°: \_\_\_\_\_

Iniciais: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Data Consulta/hora: \_\_\_\_\_

Dia 1 \_\_\_\_\_ Dia 2 \_\_\_\_\_

Temperatura/Humidade: \_\_\_\_\_

Dia 1 \_\_\_\_\_ Dia 2 \_\_\_\_\_

Resultado OSDI: \_\_\_\_\_

Tomada de medidas: \_\_\_\_\_

Tab.1- Medidas sem qualquer lágrima artificial.

	Baseline (0)	5 Min.	15 Min.	30 Min.
NIBUT Manual				
NIBUT automático				
Índice TFSQ (AVG)				
TFSQ Area (AVG)				
TFSQ 0.5s antes do BUT				
TFSQ Central				
TFSQ inferior				

Tab.2- Medidas após instilação da lágrima artificial 1.

	Baseline (0)	5 Min.	15 Min.	30 Min.
NIBUT automático				
Índice TFSQ (AVG)				
TFSQ Area (AVG)				
TFSQ 0.5s antes do BUT				
TFSQ Central				
TFSQ inferior				

Tab.3- Medidas após instilação da lágrima artificial 2.

	Baseline (0)	5 Min.	15 Min.	30 Min.
NIBUT automático				
Índice TFSQ (AVG)				
TFSQ Area (AVG)				
TFSQ 0.5s antes do BUT				
TFSQ Central				
TFSQ inferior				

Tab.4- Medidas após instilação da lágrima artificial 3.

	Baseline (0)	5 Min.	15 Min.	30 Min.
NIBUT automático				
Índice TFSQ (AVG)				
TFSQ Area (AVG)				
TFSQ 0.5s antes do BUT				
TFSQ Central				
TFSQ inferior				

Notas:

**7.2 Questionário *Ocular Surface Disease Index* e esquema de pontuação**

Paciente nº:

Iniciais:

**Questionário sobre a incapacidade da superfície ocular (versão portuguesa homologada do “Ocular Surface Disease Index” – OSDI). Por favor, responda às seguintes questões marcando com uma cruz (X) a casa que melhor descreva a sua resposta**

Teve algum dos seguintes sintomas durante a semana passada?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nunca
1. Olhos sensíveis à luz	4	3	2	1	0
2. Sensação de ter areia nos olhos	4	3	2	1	0
3. Ardor nos olhos	4	3	2	1	0
4. Visão Borrosa	4	3	2	1	0
5. Má visão	4	3	2	1	0

Os problemas com os seus olhos limitaram-no na hora de realizar alguma das seguintes atividades, durante a semana passada?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nunca
6. Leitura	4	3	2	1	0
7. Conduzir à noite	4	3	2	1	0
8. Usar o computador ou o multibanco	4	3	2	1	0
9. Ver televisão	4	3	2	1	0

Sentiu algum incómodo nos olhos em algumas das seguintes situações, durante a semana passada?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nunca
10. Quando estava vento	4	3	2	1	0
11. Lugares com humidade baixa (muito secos)	4	3	2	1	0
12. Em lugares com ar condicionado	4	3	2	1	0

### 7.3 Consentimento Informado

#### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Este documento consta de duas partes. A primeira visa informá-lo/a sobre o procedimento que irá ser realizado e que consiste na avaliação do Síndrome de olho seco com a instilação de lágrimas artificiais. A segunda parte pretende obter o seu consentimento para a realização do procedimento em causa depois de lhe serem prestados todos os esclarecimentos necessários.

#### Descrição do Procedimento:

- Aplicação de questionário para avaliação da sintomatologia.
- Medição do tempo de rutura lacrimal com o auxílio de instrumentação adequada para o efeito.
- Medição do tempo de rutura lacrimal após a instalação de uma gota de lágrima artificial
- Agendamento de uma 2ª visita com repetição do ponto anterior para ambos os olhos.

**Motivos para realizar o procedimento:** investigação sobre a eficácia das diferentes lágrimas artificiais presentes no mercado para o alívio da sintomatologia do olho seco.

#### Riscos Potenciais:

Com a aplicação da lágrima artificial poderá sentir:

- Desconforto inicial na aplicação;
- Desconforto na tomada das diversas medidas ao longo do tempo da visita;
- Alergia ou hipersensibilidade a qualquer uma das três lágrimas artificiais presentes no estudo (será alertado inicialmente dos componentes presentes em cada uma das lágrimas questionando assim alergias já conhecidas).

#### Calendarização:

	1ª visita (a combinar)	2ª visita (a combinar)
<b>Procedimento</b>	- Aplicação de questionário (10 minutos); - Tomada de medidas (30 minutos)	- Tomada de medidas (30 minutos)

**Coloque as iniciais do seu 1º e último nome à frente de cada afirmação se concordar com a mesma:**

- Declaro que me foi prestada a informação necessária, e foi igualmente dada oportunidade de colocar qualquer questão, tendo sido respondida de modo satisfatório;

---

- Concordo em que seja realizado o procedimento que consiste na colocação de uma gota de lágrima artificial para medição do tempo de rutura lacrimal e os exames necessários para a sua realização;

---

- Compreendo que o estudo proposto se trata de uma investigação para deteção da eficácia das lágrimas artificiais em questão;

---

- Compreendo que a participação neste estudo não traz qualquer compensação monetária ou material.

_____
-------

Em \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

O paciente: \_\_\_\_\_

O investigador(a): \_\_\_\_\_

O responsável (no caso de menores de idade ou de não poderem dar o seu consentimento informado e indicar o grau de parentesco/relação com o paciente):

Pai/Mãe/Tutor: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

O profissional: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_