



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

Eduardo Buzolin Barbosa

Caracterização do olho seco e da disfunção das glândulas de
Meibômio em condições de risco associado

Campinas

2023

Eduardo Buzolin Barbosa

Caracterização do Olho Seco e da Disfunção das Glândulas de Meibômio em condições de risco associado

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração Oftalmologia.

Orientadora: Professora Doutora Monica de Cassia Alves

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO EDUARDO BUZOLIN BARBOSA E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. MONICA DE CASSIA ALVES

Campinas

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

B234c Barbosa, Eduardo Buzolin, 1985-
Caracterização do olho seco e da disfunção das glândulas de meibômio em condições de risco associado / Eduardo Buzolin Barbosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Monica de Cassia Alves.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Olho seco. 2. Disfunção das glândulas de meibômio. 3. Rosácea. 4. Doença enxerto-hospedeiro. I. Alves, Monica de Cassia. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Characterization of dry eye and meibomian gland dysfunction in distinct related conditions

Palavras-chave em inglês:

Dry eye syndroms

Meibomian gland dysfunction

Rosacea

Graft vs host disease

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Monica de Cassia Alves [Orientador]

Rosália Maria Simões Antunes Foschini

Jose Paulo Cabral de Vasconcellos

Data de defesa: 22-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9240-2689>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9384670874212216>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
EDUARDO BUZOLIN BARBOSA**

ORIENTADORA: PROF. DRA. Monica de Cassia Alves

MEMBROS

- 1. PROFA. DRA. Monica de Cassia Alves**
- 2. PROFA. DRA Rosália Maria Simões Antunes Foschini**
- 3. PROF. DR. Jose Paulo Cabral de Vasconcellos**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de DEFESA: 23/11/2023

DEDICATÓRIA

À minha família – meus pais Edson e Eliana, minha irmã Ana Filomena – por me apoiarem por toda jornada acadêmica.

À minha esposa Marcela, por compartilhar todos os meus projetos e sonhos com apoio incondicional.

À minha orientadora, Prof. Dra. Monica Alves, pela confiança, paciência e excelente orientação e por compartilhar com seus alunos sua dedicação ao ensino e pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas da UNICAMP, em especial aos que colaboraram com a execução desse projeto: Dr. Fabio Nero, Dr. Daniel Borges, Dra. Ana Claudia Wanzeler, Dr. Matheus Vieira, Dra. Delma Huarachi, Dra. Marília Trindade, Dra. Ana Luiza Mylla Boso e Dra. Cinthia Riguetto.

Aos professores que abriram as portas de seus ambulatórios ao nosso trabalho e permitiram a realização deste: Dra. Andrea Eloy, Dr. Paulo Dalgalarro, Dra. Maria Cândida Parisi e Dra. Denise Wittmann.

A todos os funcionários e colaboradores da UNICAMP que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Aos pacientes que participaram do estudo tornando este projeto possível.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo nº 2014/19138-5.

RESUMO

O olho seco e a disfunção das glândulas de meibômio são afecções crônicas que afetam milhares de pessoas em todo mundo. Apesar de serem consideradas condições oculares muito frequentes, existem lacunas importantes no entendimento sobre os dados epidemiológicos, a caracterização da apresentação clínica e complicações relacionadas. O presente estudo pretende, através de uma investigação pormenorizada que incluirá quantificação de sintomas e avaliação propedêutica pormenorizada da superfície ocular, ampliar o entendimento sobre o olho seco e da disfunção das glândulas de meibômio em diversas condições clínicas associadas.

Métodos: Foram incluídos nesse estudo transversal pacientes que apresentavam condições sistêmicas tidas como prováveis fatores de risco para olho seco e disfunção das glândulas de meibômio: diabetes, uso de lentes de contato, rosácea, tratamento clínico de glaucoma, distúrbios alimentares, doença do enxerto versus hospedeiro ocular (GVHD), blefaroplastia e doença de Graves. A avaliação consistiu em: aplicação de questionário sobre sintomas Ocular Surface Disease Index (OSDI); avaliação objetiva e não invasiva da superfície ocular e documentação fotográfica: altura do menisco lacrimal, tempo de ruptura do filme lacrimal, hiperemia conjuntival e meibografia; seguido por coloração da superfície ocular com fluoresceína e lisamina verde e teste de Schirmer.

Resultados: Um total de 319 participantes foram incluídos no presente estudo, sendo 38,7% eram do sexo feminino e 61,3% do sexo masculino, com média de idade de $51,6 \pm 17,23$ anos. Foram observadas variações na apresentação clínica e nos resultados dos testes propedêuticos utilizados nas diversas condições sistêmicas avaliadas. Entre estes, OSDI, meiboscore e hiperemia conjuntival foram os mais frequentes achados positivos nos grupos estudados.

Conclusão: Olho seco e disfunção das glândulas de Meibômio representam um amplo espectro de doenças da superfície ocular com apresentação clínica muito variável de acordo com diferentes condições sistêmicas e oculares relacionadas.

Palavras-chave: doença de superfície ocular; olho seco; disfunção das glândulas de meibômio; rosácea; doença de Graves; diabetes; glaucoma; GVHD, blefaroplastia, lentes de contato.

ABSTRACT

Purpose: Dry eye and meibomian gland dysfunction are chronic conditions that affect thousands of people worldwide. Although frequent, there are important gaps in the understanding of epidemiological data in general population, in the clinical presentation and related complications. This study aims to broaden the understanding of the association of dry eye and meibomian gland dysfunction, through a detailed investigation that included symptoms and the ocular surface comprehensive evaluation.

Methods: Patients with the following conditions were included in this cross-sectional study: diabetes, contact lens wear, rosacea, glaucoma topical treatment, eating disorders, ocular graft versus host disease (GVHD), post blepharoplasty and Graves' disease. The evaluation consisted of: Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, objective and non-invasive evaluation of the ocular surface and photographic documentation: tear meniscus height, tear film rupture time, conjunctival hyperemia and meibography; followed by ocular surface staining with fluorescein and lissamine green and Schirmer test.

Results: 319 participants were included in this study, being 38.7% female and 61.3% male, with a mean age of 51.6 ± 17.23 years. Significant variations were observed in the clinical presentation and in the results of the tests. Among these, OSDI, meiboscore and conjunctival hyperemia were the most frequent positive findings in the studied groups.

Conclusion: Dry eye and Meibomian Gland Dysfunction represent a broad spectrum of ocular surface diseases that may present differently under different related conditions.

Keywords: ocular surface disease; dry eye; meibomian gland dysfunction; rosacea; GVHD; Graves' disease; diabetes; glaucoma.

Lista de Abreviaturas e Siglas

DEWS - Dry Eye Workshop

DGM - Disfunção das Glândulas de Meibômio

DOS - Doença do Olho Seco

FTBUT - Fluorescein Tear Break Up Time

GVHD - Graft versus Host Disease

MGDR - Meibomian Gland Dysfunction Report

NITBUT - Noninvasive Tear Film Break Up Time

OSDI - Ocular Surcade Disease Index

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFBUT - Tear Filme Break Up Time

TFOS - Tear Film & Ocular Surface Society

SUMÁRIO

Introdução.....	11
Justificativa.....	18
Objetivos.....	19
Métodos.....	20
Resultados.....	24
Discussão.....	36
Conclusão.....	39
Referências.....	40
Anexos	
Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	46
Anexo II. Protocolo de Avaliação de Superfície Ocular.....	50
Anexo III. Parecer Consubstanciado.....	54

1. INTRODUÇÃO

1.1. Superfície ocular

O filme lacrimal tem como função a proteção, nutrição e a lubrificação da superfície ocular, sendo composto por 2 camadas: mucoaquosa (em alguns estudos descrita como camada aquosa e mucina) e lipídica, ^{1,2} (Figura 1). Configura uma importante barreira contra agentes agressores externos, incluindo patógenos, e garante nutrição e proteção à superfície ocular, além proporcionar qualidade óptica ao sistema visual^{3,4}.

A porção aquosa da lágrima é produzida pela glândula lacrimal principal e acessórias e constitui a principal parte do filme. Já a camada lipídica é secretada pelas glândulas de meibômio, localizadas nas pálpebras, e a de mucina secretada pelas células caliciformes dispostas na conjuntiva bulbar. Essas camadas atuam em conjunto mantendo o filme lacrimal estável e funcional. Porém, qualquer alteração da dinâmica da produção de algum dos seus componentes resulta em instabilidade do filme lacrimal formado, levando a alterações na qualidade e quantidade da lágrima ^{3,5}.

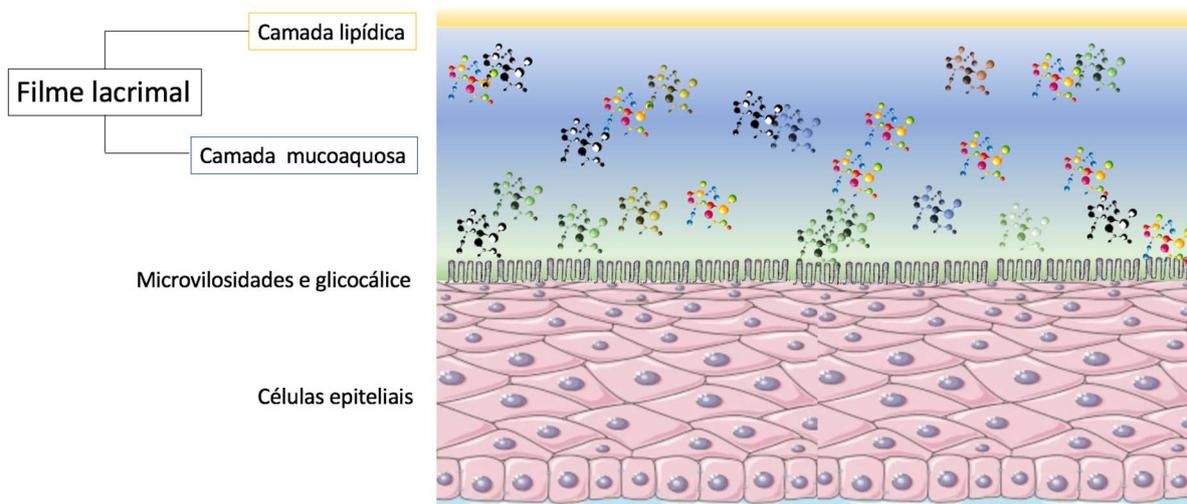


Figura 1 – O Filme lacrimal e superfície ocular (fonte: arquivo pessoal)

1.2 O Olho Seco

A doença do olho seco (DOS) é uma doença ocular muito prevalente nos atendimentos oftalmológicos⁶⁻⁸. De etiologia multifatorial e complexa, caracteriza-se por alterações na homeostase do filme lacrimal, associada a instabilidade lacrimal e inflamação, resultando em alterações na superfície ocular que levam a diversos sinais e sintomas⁹⁻¹¹.

No último consenso sobre olho seco, publicado em 2017 pela Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS), o *Dry Eye Workshop II* (DEWS II), a classificação da doença do olho seco foi revista, sendo agora classificada em: olho seco por deficiência aquosa, onde há uma deficiência na produção da porção aquosa da lágrima pelas glândulas lacrimais; olho seco evaporativo quando há insuficiência da camada lipídica em geral, associado a disfunção das glândulas de meibômio, e o subtipo misto, para denotar a coexistência entre os dois subtipos^{6,9}. Essa classificação é obtida através de questionários específicos para olho seco e de testes propedêuticos clínicos – objetivos ou subjetivos – que visam avaliar e quantificar os sinais e os sintomas da doença.^{12,13}

Ainda, o consenso TFOS DEWS II realizou revisão da literatura sobre os aspectos epidemiológicos da doença do olho seco, revelando que a doença é mais prevalente entre mulheres, asiáticos e entre pessoas de idade mais avançada¹⁴. Entre os fatores de risco encontrados, podemos destacar as doenças sistêmicas, como as reumatológicas, diabetes e rosácea, o uso de medicações tópicas e sistêmicas, o uso de lentes de contato e as disfunções hormonais, especialmente nos hormônios sexuais – andrógenos e estrógenos, como ocorre na menopausa^{15,16}. Entretanto, o consenso de 2017 deixa lacunas importantes sobre o entendimento dos fatores de risco. Ao classificá-los em fatores de risco modificáveis e não modificáveis e, ainda, dividi-los em consistentes, prováveis ou inconclusivos,¹⁶ o TFOS DEWS II nos mostra que o entendimento sobre os fatores de risco associados a doença do olho seco figura como importante ferramenta na triagem diagnóstica e ainda como modalidade terapêutica, na identificação da associação de alguns fatores e quando possível sua modificação. Desta forma, é importante que tais aspectos sejam avaliados com mais profundidade e melhor compreendidos.

	Consistente	Provável	Inconclusivo
Não modificável	Envelhecimento Sexo feminino Etnia asiática DGM Doenças tecido conectivo Síndrome Sjögren	Diabetes Rosacea Infecção viral Tireoidopatias Condições psiquiátricas Pterígio	Etnia hispânica Menopausa Acne Sarcoidose
Modificável	Deficiência androgênio Uso computador Uso lente de contato Terapia de reposição hormonal Transplante de células tronco hematopoiéticas Exposição ambiental Medicações: antihistamínicos, antidepressivos, ansiolíticos, isotretinoína	Baixo consumo de ácidos graxos livres Cirurgia refrativa Conjuntivite alérgica Medicamentos: anticolinérgicos, diuréticos, betabloqueadores	Tabagismo Consumo de álcool Gravidez Demodex Toxina botulínica Medicamentos: multivitamínicos, contraceptivos orais

Tabela 1 – Fatores de Risco associados ao olho seco¹⁶

1.3. Glândulas de meibômio

As glândulas de meibômio foram descritas em 1666 por Heinrich Meibom e são glândulas sebáceas localizadas nas placas tarsais das pálpebras superior e inferior. Cada unidade glandular é composta por vários ácinos secretores, um ducto central e um ducto terminal excretor na margem palpebral posterior (Figura 2). Produzem lipídeos polares e apolares, secretados através de secreção holócrina. São glândulas ricamente inervadas e sua função está relacionada com hormônios estrogênicos e androgênicos, progesterona, ácido retinóico e neurotransmissores. Diferentemente das outras glândulas sebáceas, as glândulas de meibômio não entram em contato com folículos pilosos^{9,17-20}.

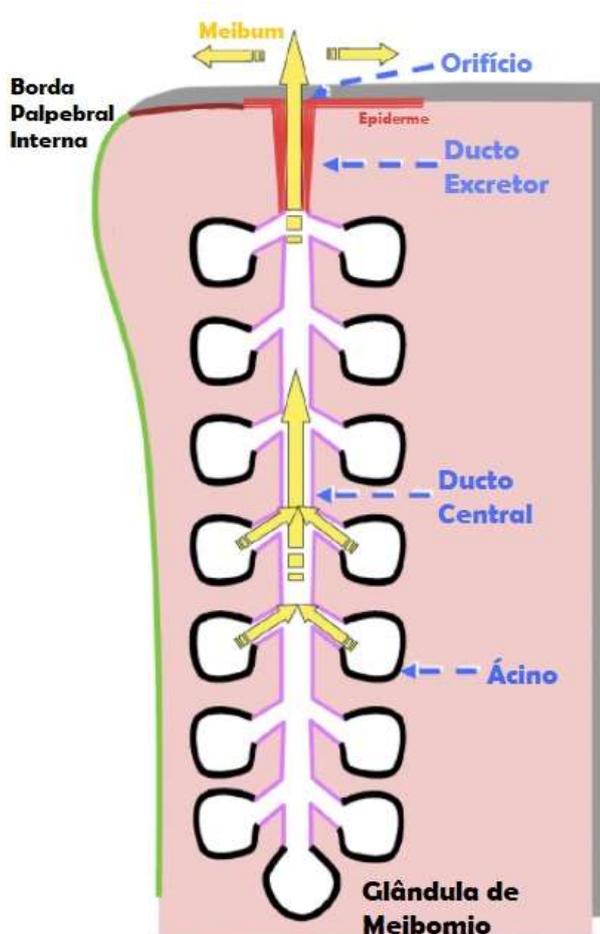


Figura 2 – Anatomia da glândula de Meibômio¹⁷

1.4 A Disfunção das Glândulas de Meibômio

A disfunção das glândulas de meibômio (DGM) é uma afecção crônica e difusa das glândulas de meibômio que resultam em alteração e instabilidade do filme lacrimal^{6,21,22}. É considerada causa do principal subtipo de olho seco, o evaporativo, e caracteriza-se por alterações no padrão e quantidade do componente lipídico da lágrima, levando a sintomas de irritação ocular, processo inflamatório das margens palpebrais e da superfície ocular¹⁷.

Diversas classificações já foram descritas, envolvendo aspectos anatômicos, gravidade da doença ou fisiopatologia. O consenso *Meibomian Gland Dysfunction Report* (MGDR)⁶ publicado em 2011 pela Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) propõe que seja utilizada uma classificação baseada na fisiopatologia da doença²³. A DGM, então, é dividida em duas categorias: 1) Estados de baixa secreção, que pode ser subdividido em 1.1) Hipossecreção, 1.2.1) Obstrutivo Cicatricial e 1.2.2) Obstrutivo Não-Cicatricial, e 2) Estados de alta secreção^{24,25}.

Na DGM hipossecretora, não há obstrução da glândula, mas uma secreção reduzida dos lipídeos glandulares. Na obstrutiva, há obstrução do ducto terminal, sendo que no subtipo cicatricial há perda da anatomia dos orifícios do ducto terminal enquanto no subtipo não-cicatricial os orifícios terminais mantêm sua posição anatômica. Já na DGM hiperssecretora, há grande volume de *meibum* nas margens palpebrais, quem podem ser mobilizados através da expressão da margem palpebral por digitopressão.

Na fisiopatologia da DGM, podemos destacar alguns pontos chaves que levam à disfunção glandular. A obstrução dos ductos glandulares resulta na diminuição da disponibilidade de lipídios para a camada lipídica do filme lacrimal, facilitando a evaporação do filme lacrimal. Ainda, a estase da secreção meibomiana leva a um aumento da pressão ductal, resultando em dilatação dos ductos e fluxo retrógrado do *meibum*. Com a evolução da doença, esse mecanismo obstrutivo pode levar a atrofia progressiva dos ácinos glandulares ^{3,17,23}. (Figura 3)

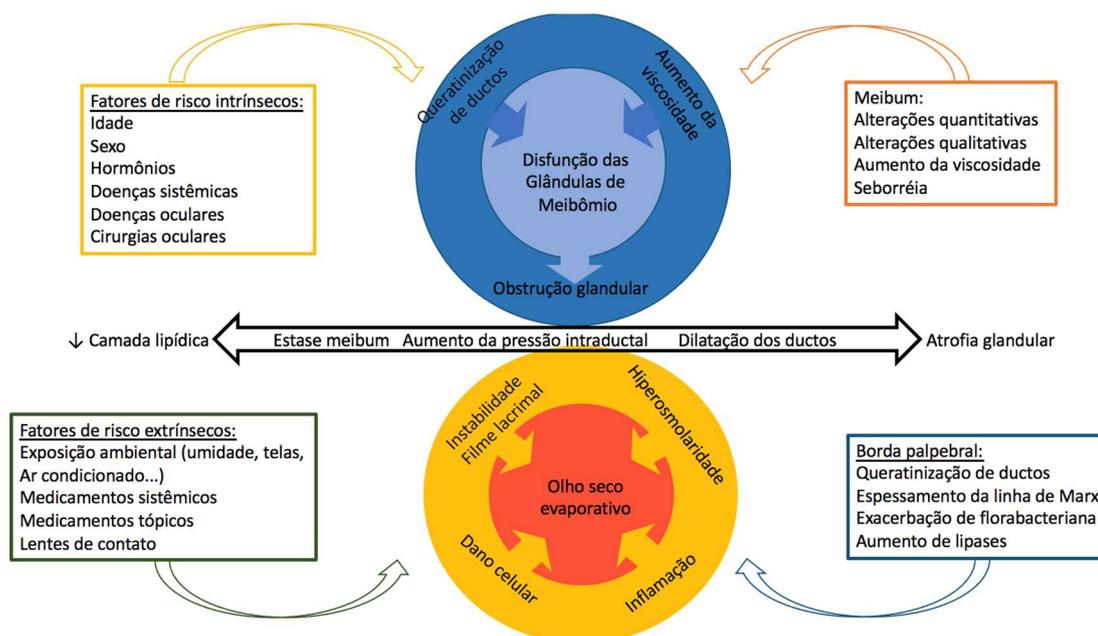


Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos da Disfunção da Glândula de Meibômio (fonte: arquivo pessoal)

1.4 Fatores de risco para DGM

A quebra da homeostase do filme lacrimal, que caracteriza a doença do olho seco⁹, pode ser resultado de diversas condições clínicas oculares, mas também podem estar relacionadas com diversas doenças sistêmicas, além da exposição a fatores ambientais e dos hábitos de vida^{16,26,27}. Já é conhecido que a DGM faz parte do espectro da doença do olho seco e pode coexistir com a deficiência aquosa⁹.

Estudos populacionais analisados no TFOS *MGDR*²⁸, mostraram que a prevalência de DGM tem grande variabilidade, entre 3,5% até 70%, sendo maiores em estudos publicados em populações asiáticas²⁹⁻³².

Dentre os fatores de risco para a DGM²⁸ encontrados, podemos destacar entre os fatores oculares a blefarite crônica³³, uso de lentes de contato³⁴, uso crônico de drogas tópicas, como os antiglaucomatosos³⁵. Já entre os fatores de risco sistêmicos associados à DGM, podemos destacar a idade avançada¹⁴, deficiências hormonais^{15,36}, atopia³⁷, rosácea^{38,39} e a doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de medula óssea⁴⁰. Ainda, sabe-se que algumas drogas de uso sistêmico, como a isotretinoína (13-cis ácido retinóico), podem ter um papel relacionado a disfunção das glândulas de meibômio⁴¹.

1.5 Olho Seco, disfunção das glândulas de meibômio e Inflamação

A inflamação da superfície ocular é um dos pilares dos mecanismos do olho seco. Representada clinicamente pelo surgimento de sintomas de desconforto, agudização de intensidade desses e hiperemia conjuntival. Uma vez iniciado o ciclo de instabilidade do filme lacrimal e hiperosmolaridade, diversas citocinas pró-inflamatórias são liberadas desencadeando sintomas e sinais e perpetuando ao longo da evolução da doença os danos celulares⁴². Entretanto, ainda não foi demonstrado o papel da inflamação na fisiopatologia da disfunção da glândula de meibômio, permanecendo seu papel incerto e controverso. Contudo, estudos recentes indicam uma possível relação, como o publicado por Irkec *et al*⁴³ que mostrou que pacientes que faziam uso crônico de análogos de prostaglandinas apresentavam maior prevalência de DGM comparando com pacientes que utilizavam outras classes de medicações antiglaucomatosas, sendo que subtipo hipossecrator obstrutivo foi o mais prevalente. No mesmo estudo, também foi aplicado o questionário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), no qual os pacientes que utilizavam análogos de prostaglandinas

apresentaram piores resultados. Os análogos de prostaglandinas são moléculas que atuam em receptores específicos para prostaglandina F_2 , sendo biotransformada em prostaglandinas, incluindo a PGE_2 , que já foram encontradas em altas concentrações em processos inflamatórios crônicos em outros locais do corpo (como por exemplo, no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatóide) ⁴⁴⁻⁴⁷.

2. JUSTIFICATIVA

O olho seco e a disfunção das glândulas de meibômio são doenças oculares com ampla apresentação clínica, fatores de risco diversos e sintomas que impactam direta e negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Embora muitos estudos tenham sido publicados nos últimos anos, principalmente relacionados com a doença do olho seco, ainda existem lacunas importantes no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, na epidemiologia, apresentação clínica da doença, além dos fatores de risco sistêmicos associado.

Os principais estudos sobre os temas – TFOS DEWS II¹⁶ e TFOS MGDR²⁸ – apresentam relações de fatores de risco associado, porém deixam claro que muitos desses fatores são prováveis fatores ou até mesmo inconclusiva sua relação.

O presente estudo busca, a partir de fatores de risco prováveis ou inconclusivos, avançar o entendimento da apresentação clínica e fatores de risco associados a disfunção da glândula de meibômio e do olho seco, que possivelmente permitirão um melhor entendimento da doença e o papel dos critérios diagnósticos e potenciais alvos terapêuticos.

3. OBJETIVOS

1. Caracterizar a doença do olho seco e a disfunção da glândula de meibômio em uma amostra da população brasileira com condições oculares e sistêmicas associadas, através de avaliação de sintomas, apresentação clínica e fatores de risco relacionados.
2. Determinar as alterações da superfície ocular relacionadas as condições clínicas associadas, através de propedêutica completa da superfície ocular.
3. Avaliar as glândulas de meibômio e a DGM nas condições sistêmicas associadas através de meibografia.
4. Avaliar e comparar a performance dos testes de diagnósticos mais utilizados para avaliação do Olho Seco e da Disfunção da Glândula de Meibômio, nos exames oftalmológicos

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

O presente estudo é transversal, prospectivo, observacional e não intervencionista. Amostras obtidas por conveniência nos respectivos ambulatórios de seguimento das condições escolhidas para o estudo. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP - CAAE 80618117.0.0000.5404). Os sujeitos da pesquisa foram avaliados no ambulatório de Oftalmologia da UNICAMP, em um atendimento previamente agendado. O grupo controle foi composto de participantes que não apresentavam sintomas nem sinais da doença pareados por sexo e idade. Estes foram submetidos as mesmas avaliações clínicas que o grupo de participantes de interesse.

Todos os sujeitos envolvidos na pesquisa foram orientados verbalmente e por escrito sobre os procedimentos do estudo e sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – anexo 1 – que foi assinado por todos os participantes. No caso de participantes menores de 18 anos, o TCLE foi orientado ao paciente e ao responsável legal e assinado pelo último.

4.2. Sujeitos da pesquisa

Foram escolhidos para esse projeto, indivíduos que possuíam fatores de risco para olho seco classificados como prováveis ou inconclusivos nos grandes estudos publicados (DEWS II e DGM Report). Assim, foram selecionados portadores das seguintes condições sistêmicas: portadores de dermatocalase com indicação de blefaroplastia (pré e pós cirurgia), usuários de lentes de contato, pacientes em tratamento crônico de glaucoma, diabetes, distúrbios alimentares (anorexia e bulimia), rosácea, doença do enxerto versus hospedeiro ou graft versus host disease (GVHD) ocular e Doença de Graves. Com exceção dos portadores de distúrbios alimentares, todos os indivíduos incluídos no estudo eram maiores de 18 anos. Foi também realizada avaliação de grupo controle, pareados por sexo e idade.

4.3 Coleta de dados clínicos:

Foi realizada anamnese detalhada com histórico de acometimento ocular, história de comorbidades oculares e sistêmicas, uso de medicamentos e exposição ambiental,

questionário de sintomas (OSDI), exame de biomicroscopia e avaliação complementar da superfície ocular com o equipamento Keratograph 5M, que permite fotodocumentação⁴⁸ e quantificação objetiva de parâmetros da superfície ocular, filme lacrimal e meibografia⁴⁹.

Exame oftalmológico

1. A classificação de olho seco foi realizada de forma padronizada de acordo com os critérios estabelecidos no DEWS e no *MGDR*^{6,9,12,17,286}. Foi aplicado questionário dirigido para alterações da superfície ocular.
2. O *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*^{10,50} é um questionário padrão com 12 itens para pacientes com olho seco, que gradua a intensidade de sintomas subjetivos de olho seco, o impacto desses sintomas relacionados a exposições ambientais e atividades de vida, em uma escala de 0-4 e pontuação de 0-100. Foi considerado como positivos os questionários de sintomas de olho seco com pontuação acima de 22.
3. O teste de Schirmer I (sem anestésico), detecta volume lacrimal e a produção da glândula lacrimal (Schirmer \leq 10 mm em 5 min)^{51,52}.
4. O teste *Tear film break up time (TFBUT)* é medido através da instilação de uma pequena quantidade de fluoresceína no fundo de saco inferior. Para detectar o TFBUT observa-se a superfície lacrimal com luz azul de filtro de cobalto, e o tempo entre o último piscar e o aparecimento de áreas de rompimento do filme lacrimal na superfície da córnea, e é medido em segundos⁵¹.
5. Coloração com fluoresceína 2% tópica: quantificação das áreas de irregularidades e desepitelização da superfície da córnea, com graduação de 0-3 em regiões central, nasal, temporal, superior e inferior, sendo pontuação final de 0 a 15^{51,53,54}.
6. Coloração com lisamina verde 1% tópica: após a instilação de uma gota no fundo de saco conjuntival a conjuntiva e a córnea serão examinadas à biomicroscopia e as alterações quantificadas de 0-3 em regiões central, nasal e temporal da superfície ocular, graduação final de 0 a 9⁵⁴.
7. Avaliação de superfície ocular, filme lacrimal e meibômiografia com o Oculus Keratograph 5M⁵⁵: avalia e documenta as curvaturas corneanas, a camada lipídica e estuda a estabilidade do filme lacrimal⁵⁶ e meibografia^{12,55-61}, e também

quantifica a hiperemia conjuntival e altura do menisco lacrimal, como inferência de volume da lágrima^{62,63}.

8. Os indivíduos foram classificados em portadores de olho seco quando apresentavam OSDI maior que 22 na presença de ao menos um teste positivo para a perda da homeostase da superfície ocular, que poderia ser: Quebra do filme lacrimal não invasiva (NITBUT) ou Quebra Invasiva do Filme Lacrimal corado com Fluoresceína (FTBUT) menor que 10s, altura do menisco lacrimal menor que 0,2mm ou teste de Schirmer menor que 10mm.
9. Os indivíduos que foram classificados em portadores de olho seco também foram subclassificados em: deficiência aquosa (quando a altura do menisco lacrimal era menor que 0,2 na vigência de OSDI positivo), disfunção das glândulas de Meibômio (meiboscore e avaliação de borda palpebral na vigência de OSDI positivo) e olho seco misto (quando atendia a ambos os critérios).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no presente estudo os pacientes de ambos os sexos, não gestantes, portadores de fatores associados ao olho seco e disfunção de glândula de meibômio e controles pareados pela idade e sexo. A inclusão foi realizada de forma consecutiva e por conveniência de acordo com o comparecimento em ambulatórios específicos para acompanhamento das doenças de base.

Foram excluídos do presente estudo aqueles com outras doenças da superfície ocular, tais como infecção, conjuntivite alérgica. Ainda, foram excluídos pacientes que apresentavam mais de uma condição sistêmica.

4.5. Análise Estatística

Os formulários de coleta de dados foram editados após checagem de dados faltantes e inaccurácias no preenchimento. Programas de limpeza de dados foram desenvolvidos a fim de avaliar inconsistências nos dados e preparar o banco de dados para as posteriores análises. Os dados foram analisados através do programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Tabelas de frequências foram utilizadas para as análises descritivas. Variáveis categóricas foram criadas de acordo com os parâmetros de cada subtipo da doença de olho seco (olho seco geral,

olho seco por deficiência aquosa, olho seco por disfunção de glândula de meibômio e olho seco misto). A normalidade dos dados foi verificada utilizando o teste Schapiro-Wilk. Variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos utilizando o teste Kruskal-Wallis seguido de análises post-hoc de Dunn. As correlações entre ferramentas foram avaliadas a partir do teste de correlação de Spearman. Foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para cada ferramenta diagnóstica. Para todos os testes, foi considerado um valor de p significativo quando menor ou igual a 0.05.

5. RESULTADOS

Um total de 308 participantes foram incluídos no presente estudo, sendo: 32 no grupo controle, 12 no grupo blefaroplastia (sendo avaliados pré e pós procedimento cirúrgico), 61 usuários de lentes de contato, 38 portadores de diabetes, 6 portadores de distúrbios alimentares, 37 portadores de glaucoma, 33 indivíduos com rosácea, 42 portadores de GVHD ocular e 47 indivíduos com doença de Graves. Do total de participantes (276 indivíduos selecionados), 38,7% eram do sexo feminino e 61,3% do sexo masculino, com média de idade de $51,6 \pm 17,23$ (13-93) anos. O grupo controle (n=32), foi pareado por sexo e idade com os participantes.

As Tabela 2a a 2h mostram as análises descritivas relacionadas a subgrupos e parâmetros clínicos. Devido ao caráter de múltiplas comparações, foi realizada correção do corte de valor P pelo ajuste de Bonferroni, de modo que sejam consideradas diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,007$ (exceto na tabela 1h que pode ser analisada utilizando o teste de Kruskal-Wallis).

Tabela 2a. Comparativo entre grupo controle e Usuários de Lentes de Contato (dados expressos em média \pm desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Lente de contato (n=61)	P valor
OSDI (escore 0-100)	5,15 \pm 5,16 (0,00 – 20,0)	13,59 \pm 12,52 (0,00 – 45,80)	0,0004
Meniscometria (em milímetros)	0,21 \pm 0,05 (0,13 – 0,31)	0,29 \pm 0,17 (0,12 – 1,30)	0,0008
NITBUT (segundos)	9,52 \pm 6,55 (2,48 – 24,00)	7,24 \pm 4,01 (0,31 – 20,40)	0,3439
Hiperemia conjuntival (escore 0-4)	1,56 \pm 0,47 (0,90 – 2,70)	1,30 \pm 0,41 (0,60 – 2,30)	0,0209
Meibografia (meiboscore 0-4)	0,94 \pm 0,72 (0 – 2)	1,59 \pm 0,74 (1 – 3)	0,0003
Fluoresceína (escore 0-15)	0,53 \pm 0,80 (0 – 3)	2,00 \pm 1,77 (0 – 7)	<0,0001
FTBUT	6,47 \pm 4,58	7,70 \pm 4,63	0,1330

	(1 – 21)	(2 – 23)	
Lisamina	1,03±1,35	1,80±0,89	0,0004
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 4)	
Teste de Schirmer	12,94±10,57	20,72±10,98	0,0011
(em milímetros)	(1 – 42)	(1 – 35)	

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2b. Comparativo entre grupo controle e portadores de Diabetes (dados expressos em média ± desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Diabetes (n=38)	P valor
OSDI	5,15±5,16	19,98±21,74	0,0063
(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(0,00 – 77)	
Meniscometria	0,21±0,05	0,26±0,08	0,0072
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,12 – 0,46)	
NITBUT (segundos)	9,52±6,55 (2,48 – 24,00)	9,81±7,26 (2,10 – 23,71)	0,9616
Hiperemia conjuntival	1,56±0,47	1,80±0,58	0,0299
(escore 0-4)	(0,90 – 2,70)	(0,90 – 3,30)	
Meibografia	0,94±0,72	1,47±0,77	0,0081
(meiboscore 0-4)	(0 – 2)	(0 – 3)	
Fluoresceína	0,53±0,80	0,81±1,13	0,2711
(escore 0-15)	(0 – 3)	(0 – 5)	
FTBUT	6,47±4,58 (1 – 21)	7,89±5,75 (1 – 23)	0,4062
Lisamina	1,03±1,35	1,90±1,90	0,0549
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 7)	
Teste de Schirmer	12,94±10,57	15,00±9,89	0,2826
(em milímetros)	(1 – 42)	(1 – 35)	

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2c. Comparativo entre grupo controle e portadores de distúrbios alimentares (dados expressos em média \pm desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Distúrbios Alimentares (n=6)	P valor
OSDI	5,15 \pm 5,16	14,89 \pm 14,30	0,1102
(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(0,00 – 34,09)	
Meniscometria	0,21 \pm 0,05	0,23 \pm 0,08	0,6732
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,13 – 0,33)	
NITBUT (segundos)	9,52 \pm 6,55 (2,48 – 24,00)	7,81 \pm 5,08 (2,29 – 17,02)	0,6888
Hiperemia conjuntival	1,56 \pm 0,47	0,67 \pm 0,19	0,0001
(escore 0-4)	(0,90 – 2,70)	(0,50 – 0,90)	
Meibografia	0,94 \pm 0,72	1,00 \pm 0,63	0,8258
(meiboscore 0-4)	(0 – 2)	(0 – 2)	
Fluoresceína	0,53 \pm 0,80	1,17 \pm 1,17	0,1364
(escore 0-15)	(0 – 3)	(0 – 3)	
FTBUT	6,47 \pm 4,58 (1 – 21)	8,33 \pm 2,65 (4 – 10)	0,0571
Lisamina	1,03 \pm 1,35	0,33 \pm 0,82	0,1739
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 2)	
Teste de Schirmer	12,94 \pm 10,57	10,00 \pm 0,00	0,8071
(em milímetros)	(1 – 42)	(10 – 10)	

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2d. Comparativo entre grupo controle e usuários de drogas antiglaucomatosas (dados expressos em média \pm desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Glaucoma (n=37)	P valor
OSDI	5,15 \pm 5,16	49,24 \pm 24,36	<0,0001
(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(6,82 – 88,88)	
Meniscometria	0,21 \pm 0,05	0,34 \pm 0,46	0,3657
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,12 – 2,90)	

NITBUT (segundos)	9,52±6,55 (2,48 – 24,00)	6,54±5,75 (0,00 – 23,71)	0,0157
Hiperemia conjuntival (escore 0-4)	1,56±0,47 (0,90 – 2,70)	2,61±0,70 (1,70 – 4,00)	<0,0001
Meibografia (meiboscore 0-4)	0,94±0,72 (0 – 2)	2,54±0,65 (1 – 3)	<0,0001
Fluoresceína (escore 0-15)	0,53±0,80 (0 – 3)	5,22±3,87 (0 – 15)	<0,0001
FTBUT	6,47±4,58 (1 – 21)	4,24±3,16 (0 – 9)	0,1121
Lisamina (escore 0-9)	1,03±1,35 (0 – 5)	1,18±1,00 (0 – 3)	0,2773
Teste de Schirmer (em milímetros)	12,94±10,57 (1 – 42)	18,24±10,65 (2 – 40)	0,0207

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2e. Comparativo entre grupo controle e portadores de rosácea (dados expressos em média ±desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Rosácea (n=33)	P valor
OSDI (escore 0-100)	5,15±5,16 (0,00 – 20,0)	22,66±20,37 (0,00 – 75,00)	<0,0001
Meniscometria (em milímetros)	0,21±0,05 (0,13 – 0,31)	0,22±0,07 (0,09 – 0,44)	0,5627
NITBUT (segundos)	9,52±6,55 (2,48 – 24,00)	7,58±5,36 (2,48 – 22,37)	0,2554
Hiperemia conjuntival (escore 0-4)	1,56±0,47 (0,90 – 2,70)	1,48±0,64 (0,60 – 3,60)	0,3772
Meibografia (meiboscore 0-4)	0,94±0,72 (0 – 2)	1,52±0,77 (0 – 3)	0,0062
Fluoresceína	0,53±0,80	0,79±1,05	0,3704

(escore 0-15)	(0 – 3)	(0 – 4)	
FTBUT	6,47±4,58 (1 – 21)	6,58±2,68 (2 – 13)	0,3088
Lisamina	1,03±1,35	1,61±1,41	0,0561
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 5)	
Teste de Schirmer	12,94±10,57 (1 – 42)	12,56±12,71 (0 – 35)	0,4155
(em milímetros)			

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2f. Comparativo entre grupo controle e portadores GVHD (dados expressos em média ±desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	GVHD (n=47)	P valor
OSDI	5,15±5,16	39,58±34,15	0,0003
(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(0,00 – 95,00)	
Meniscometria	0,21±0,05	0,26±0,23	0,8441
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,00 – 1,40)	
NITBUT (segundos)	9,52±6,55 (2,48 – 24,00)	3,78±3,86 (0,00 – 13,38)	<0,0001
Hiperemia conjuntival	1,56±0,47	1,08±0,53	0,0004
(escore 0-4)	(0,90 – 2,70)	(0,00 – 2,10)	
Meibografia	0,94±0,72	1,14±0,84	0,3199
(meiboscore 0-4)	(0 – 2)	(0 – 3)	
Fluoresceína	0,53±0,80	3,17±4,74	0,0494
(escore 0-15)	(0 – 3)	(0 – 15)	
FTBUT	6,47±4,58 (1 – 21)	3,36±4,03 (0 – 20)	0,0003
Lisamina	1,03±1,35	0,52±1,35	0,0151
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 7)	
Teste de Schirmer	12,94±10,57	6,86±6,98	0,0058
(em milímetros)	(1 – 42)	(0 – 16)	

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2g. Comparativo entre grupo controle e portadores de Doença de Graves (dados expressos em média \pm desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Graves (n=42)	P valor
OSDI	5,15 \pm 5,16	33,84 \pm 25,00	<0,0001
(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(0,00 – 89,58)	
Meniscometria	0,21 \pm 0,05	0,23 \pm 0,10	0,9720
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,08 – 0,63)	
NITBUT (segundos)	9,52 \pm 6,55 (2,48 – 24,00)	8,38 \pm 6,15 (1,15 – 24,00)	0,4536
Hiperemia conjuntival	1,56 \pm 0,47	1,65 \pm 0,62	0,5512
(escore 0-4)	(0,90 – 2,70)	(0,60 – 3,30)	
Meibografia	0,94 \pm 0,72	1,38 \pm 0,87	0,0231
(meiboscore 0-4)	(0 – 2)	(0 – 3)	
Fluoresceína	0,53 \pm 0,80	0,79 \pm 1,33	0,6149
(escore 0-15)	(0 – 3)	(0 – 7)	
FTBUT	6,47 \pm 4,58 (1 – 21)	7,04 \pm 3,45 (3 – 18)	0,2361
Lisamina	1,03 \pm 1,35	0,51 \pm 0,69	0,1443
(escore 0-9)	(0 – 5)	(0 – 2)	
Teste de Schirmer	12,94 \pm 10,57	19,22 \pm 13,12	0,0252
(em milímetros)	(1 – 42)	(3 – 50)	

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Tabela 2h. Comparativo entre grupo controle e pacientes pré e pós blefaroplastia (dados expressos em média \pm desvio padrão (min – máx))

	Controle (n=32)	Pré (n=12)	Pós (n=11)	P valor
OSDI	5,15 \pm 5,16	13,54 \pm 13,69	4,16 \pm 4,17	0,1081

(escore 0-100)	(0,00 – 20,0)	(0,00 – 41,66)	(0,00 – 12,50)	
Meniscometria	0,21±0,05	0,37±0,12	0,36±0,13	0,0001
(em milímetros)	(0,13 – 0,31)	(0,18 – 0,55)	(0,15 – 0,63)	
NITBUT (segundos)	9,52±6,55 (2,48 – 24,00)	5,11±3,96 (1,72 – 14,30)	6,22±3,84 (2,10 – 12,81)	0,0211
Hiperemia conjuntival (escore 0-4)	1,56±0,47 (0,90 – 2,70)	1,63±0,40 (1,10 – 2,60)	1,52±0,50 (0,80 – 2,50)	0,5851
Meibografia (meiboscore 0-4)	0,94±0,72 (0 – 2)	1,08±0,79 (0 – 3)	1,54±0,93 (0 – 3)	0,1531
Fluoresceína (escore 0-15)	0,53±0,80 (0 – 3)	---	---	---
FTBUT	6,47±4,58 (1 – 21)	4,92±2,23 (2 – 9)	4,36±1,36 (2 – 7)	0,3713
Lisamina (escore 0-9)	1,03±1,35 (0 – 5)	0,33±0,65 (0 – 2)	0,18±0,40 (0 – 1)	0,1146
Teste de Schirmer (em milímetros)	12,94±10,57 (1 – 42)	17,92±12,80 (3 – 30)	24,45±8,29 (10 – 30)	0,0169

OSDI: Ocular Surface Disease Index; NITBUT: *Non Invasive Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo; FTBUT: *Fluorescein Tear Break Up Time* -tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína.

Nas análises descritivas, foram comparados os grupos estudados com o grupo controle, através do teste Mann-Whitney e Kruskal Wallis (grupo blefaroplastia). Usuários de lentes de contato, apresentam mais sintomas, menor quantidade e volume de lágrima (meniscometria e teste de Schirmer), perda de glândulas de meibômio (meibografia) e alterações de integridade de superfície verificadas a coloração por fluoresceína e por lisamina. No grupo Diabetes, as diferenças foram em relação apenas aos sintomas (quantificados pelo OSDI). Quando analisado o grupo rosácea, as diferenças foram observadas quanto ao sintomas e disfunção das glândulas de meibômio. No grupo distúrbios alimentares, observamos menor hiperemia conjuntival no grupo estudado quando comparado ao grupo controle. No grupo dos usuários de drogas antiglaucomatosas encontramos diferenças nos sintomas (OSDI), hiperemia conjuntival, meibografia e integridade da superfície ocular (coloração por fluoresceína). Já no grupo

dos portadores de GVHD foram encontradas alterações relacionadas aos sintomas (OSDI), estabilidade do filme lacrimal (NITBUT e FTBUT), hiperemia conjuntival e volume lacrimal (teste de Schirmer). Ainda, no grupo Doença de Graves foram encontradas diferenças em relação aos sintomas (OSDI).

Os dados obtidos dos pacientes submetidos a cirurgia de blefaroplastia foram submetidos ao Teste de Kruskal-Wallis, indicando diferenças estatisticamente significativas em relação à estabilidade do filme lacrimal (NITBUT) e ao volume lacrimal, nas medidas de meniscometria e no teste de Schirmer. Ainda, através do teste de Dunn, foi mostrada diferenças estatisticamente significantes do menisco lacrimal entre grupo controle e pré blefaroplastia ($p=0.0001$) e entre o grupo controle e pós blefaroplastia ($p=0.0003$); da estabilidade do filme lacrimal (NITBUT) entre grupo controle e pré blefaroplastia ($p=0.0040$); e do teste de Schirmer entre grupo controle e pós blefaroplastia ($p=0.0022$).

Foram realizadas análises de correlação entre os testes diagnósticos empregadas na avaliação de olho seco e DGM. Nessas correlações, observa-se que a quantificação de sintomas pelo OSDI é uma principal ferramenta diagnóstica de com boa correlação com outros testes. Contudo, as correlações mesmo nos casos estatisticamente significativos, são correlações fracas. A tabela 3 mostra as correlações entre os testes diagnósticos avaliados neste estudo.

Tabela 3. Correlações entre os testes diagnósticos

	OSDI	Menisco	NITBUT	Hiperemia	Meibografia	Fluoresceína	FTBUT	Lisamina	Schirmer
OSDI	---								
Menisco	R ² =-0.09 CI95%=-0.21-0.02 p=.1010	---							
NITBUT	R ² =-0.15* CI95%=-0.27-0.04 p=0.0064	R ² =0.08 CI95%=-0.04-0.20 p=0.1663	---						
Hiperemia	R ² =0.15* CI95%=0.04-0.27 p=0.0057	R ² =0.07 CI95%=-0.04-0.18 p=0.2092	R ² =-0.05 CI95%=-0.17-0.06 p=0.3373	---					
Meibografia	R ² =0.26* CI95%=0.16-0.37 p<0.0001	R ² =0.14* CI95%=0.03-0.25 p=0.0141	R ² =-0.08 CI95%=-0.19-0.03 p=0.1367	R ² =0.38* CI95%=0.28-0.47 p<0.0001	---				
Fluoresceína	R ² =0.26* CI95%=0.14-0.37 p<0.0001	R ² =-0.08 CI95%=-0.21-0.05 p=0.1805	R ² =-0.20* CI95%=-0.31-0.09 p=0.0006	R ² =0.14* CI95%=0.02-0.25 p=0.0174	R ² =0.32* CI95%=0.21-0.42 p<0.0001	---			
FTBUT	R ² =-0.21* CI95%=-0.33-0.10 p=0.0002	R ² =0.12* CI95%=0.01-0.23 p=0.0430	R ² =0.38* CI95%=0.27-0.49 p<0.0001	R ² =-0.03 CI95%=-0.15-0.08 p=0.5883	R ² =-0.09 CI95%=-0.20-0.02 p=0.1327	R ² =-0.31* CI95%=-0.42-0.21 P<0.0001	---		
Lisamina	R ² =0.02 CI95%=-0.10-0.14 p=0.7307	R ² =0.04 CI95%=-0.07-0.15 p=0.5273	R ² =0.06 CI95%=-0.05-0.17 p=0.3138	R ² =0.09 CI95%=0.02-0.20 p=0.1188	R ² =0.17* CI95%=0.06-0.27 p=0.0036	R ² =0.30* CI95%=0.19-0.41 p<0.0001	R ² =-0.09 CI95%=-0.20-0.04 P=0.1618	---	
Schirmer	R ² =-0.12* CI95%=-0.23-0.01 p=0.0320	R ² =0.18* CI95%=0.08-0.29 p=0.0011	R ² =0.13* CI95%=0.03-0.23 p=0.0265	R ² =0.07 CI95%=-0.03-0.18 p=0.1826	R ² =0.08 CI95%=-0.02-0.19 p=0.1561	R ² =-0.10 CI95%=-0.21-0.02 p=0.0991	R ² =0.26* CI95%=0.15-0.37 p<0.0001	R ² =-0.17* CI95%=-0.29-0.06 p=0.0028	---

R²: coeficiente de correlação; IC 95%: intervalo de confiança 95%

Nos grupos avaliados, os indivíduos foram classificados em portadores ou não de olho seco de forma padronizada de acordo com os critérios estabelecidos no DEWS e no *MGDRt*, conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 – Presença de olho seco (em %) em cada grupo avaliado

Grupo avaliado	Presença de olho seco (%)
Controle n=32	0%
Pré Blefaroplastia n=12	25%
Pós Blefaroplastia n=11	0%
Usuário de Lentes de Contato n=61	19,67%
Portadores de Diabetes n=38	28,94%
Portadores de Distúrbios Alimentares n=6	33,3%
Usuários de drogas antiglaucomatosas n=37	72,97%
Portadores de Rosácea n=33	36,36%
Portadores de Doença do Enxerto Versus Hospedeiro n=42	57,14%
Portadores de Doença de Graves n=47	55,31%

Foram também realizadas análises, após a subclassificação dos portadores de olho seco em: deficiência aquosa (quando a altura do menisco lacrimal era menor que 0,2 na vigência de OSDI positivo), disfunção das glândulas de Meibômio (quando meibografia alterada na vigência de OSDI positivo) e olho seco misto (quando atendia a ambos os critérios). A Tabela 5 mostra os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada uma das ferramentas no diagnóstico de olho seco (A), deficiência aquosa (B), disfunção da glândula de Meibômio (C) e olho seco misto (D).

Nas classificações de subtipos de olho seco, evidencia-se diferenças nas avaliações de especificidade, sensibilidade, acurácia e valores preditivos.

Tabela 5A – Olho Seco

	OSDI >22	Menisco <0,2mm	NITBUT <10 seg	Hiperemia >1	Meiboscore >0	Fluoresceína >2	FTBUT	Lisamina >2	Schirmer <10mm
Sensibilidade	100,0 (96,9 – 100,0)	43,6 (34,4 – 53,1)	88,9 (81,7 – 93,9)	80,3 (72,0 – 87,1)	94,0 (88,1 – 97,6)	36,8 (28,0 – 46,2)	80,3 (72,0 – 87,1)	12,8 (7,4 – 20,3)	41,9 (32,8 – 51,4)
Especificidade	93,1 (88,6 – 96,2)	71,8 (65,0 – 77,9)	34,2 (27,6 – 41,1)	21,3 (15,9 – 27,6)	15,3 (10,7 – 21,1)	88,1 (82,8 – 92,2)	24,3 (18,5 – 30,8)	87,6 (82,3 – 91,8)	72,8 (66,1 – 78,8)
Acurácia	95,6 (93,3 – 97,9)	61,4 (56,1 – 66,8)	54,2 (48,7 – 59,7)	42,9 (37,5 – 48,4)	44,2 (38,7 – 49,7)	69,3 (64,2 – 74,4)	44,8 (39,3 – 50,3)	60,2 (54,8 – 65,6)	61,4 (56,1 – 66,8)
Valor Preditivo Positivo	89,3 (82,7 – 94,0)	47,2 (37,5 – 57,1)	43,9 (37,5 – 50,5)	37,2 (31,2 – 43,4)	39,1 (33,4 – 45,1)	64,2 (51,5 – 75,5)	38,1 (32,0 – 44,4)	37,5 (22,7 – 54,2)	47,1 (37,2 – 57,2)
Valor Preditivo Negativo	100,0 (98,1 – 100,0)	74,9 (62,0 – 74,9)	84,1 (74,4 – 91,3)	65,2 (52,4 – 76,5)	81,6 (65,7 – 92,3)	70,6 (64,6 – 76,2)	68,1 (56,0 – 78,6)	63,4 (57,5 – 69,1)	68,4 (61,7 – 74,5)

Tabela 5B – Deficiência Aquosa

	OSDI >22	Menisco <0,2 mm	NITBUT <10seg	Hiperemia >1	Meiboscore >0	Fluoresceína >2	FTBUT	Lisamina >2	Schirmer <10mm
Sensibilidade	100,0 (94,6 – 100,0)	0,0 (0,0– 5,4)	92,4 (83,2 – 97,5)	84,8 (73,9 – 92,5)	100,0 (94,6 – 100,0)	30,3 (19,6 – 42,9)	77,3 (65,3 – 86,7)	12,1 (5,4 – 22,5)	36,4 (24,9 – 49,1)
Especificidade	74,3 (68,5 – 79,6)	57,3(51,0 – 63,5)	30,4 (24,8 – 36,5)	22,1 (17,2 – 27,8)	15,0 (10,9 – 20,0)	81,4 (76,1 – 86,0)	22,5 (17,5 – 28,2)	87,4 (82,6 – 91,2)	68,4 (62,3 – 74,1)
Acurácia	79,6 (75,2 – 84,1)	45,5 (40,0 – 51,0)	43,3 (37,8 – 48,7)	35,1 (29,8 – 40,4)	32,6 (27,4 – 37,8)	70,9 (65,8 – 75,9)	33,9 (28,6 – 39,1)	71,8 (66,8 – 76,8)	61,8 (56,4 – 67,1)
Valor Preditivo Positivo	50,4 (41,5 – 59,2)	0,0 (0,0 – 3,4)	25,7 (20,3 – 31,8)	22,1 (17,2 – 27,8)	23,5 (18,7 – 28,9)	29,9 (19,3 – 42,3)	20,6 (15,8 – 26,2)	20,0 (9,1 – 35,6)	23,1 (15,4 – 32,4)
Valor Preditivo Negativo	100,0 (98,1 – 100,0)	68,7 (62,0 – 74,9)	93,9 (86,3 – 98,0)	84,8 (73,9 – 92,5)	100,0 (90,7 – 100,0)	81,7 (76,4 – 86,3)	79,2 (68,0 – 87,8)	79,2 (74,0 – 83,8)	80,5 (74,5 – 85,5)

Tabela 5C – Disfunção das glândulas de Meibômio

	OSDI >22	Menisco <0,2mm	NITBUT <10seg	Hiperemia >1	Meiboscore >0	Fluoresceína >2	FTBUT	Lisamina >2	Schirmer <10mm
Sensibilidade	100,0 (96,7 – 100,0)	40,0 (30,8 – 49,8)	88,2 (80,6 – 93,6)	80,0 (71,3 – 87,0)	100,0 (96,7 – 100,0)	38,2 (29,1 – 47,9)	80,0 (71,3 – 87,0)	13,6 (7,8 – 21,5)	42,7 (33,3 – 52,5)
Especificidade	90,0 (85,1 – 93,7)	69,4 (62,6 – 75,6)	33,0 (26,7 – 39,8)	21,1 (15,7 – 27,2)	18,2 (13,2 – 24,1)	88,0 (82,9 – 92,1)	23,9 (18,3 – 30,3)	88,0 (82,9 – 92,1)	72,7 (66,2 – 78,6)
Acurácia	93,4 (90,7 – 96,1)	59,2 (53,8 – 64,7)	52,0 (46,5 – 57,5)	41,4 (35,9 – 46,8)	46,4 (40,9 – 51,9)	70,9 (65,8 – 75,9)	43,3 (37,8 – 48,7)	62,4 (57,0 – 67,7)	62,4 (57,0 – 67,7)
Valor Preditivo Positivo	84,0 (76,5 – 89,8)	40,7 (31,4 – 50,6)	40,9 (34,6 – 47,5)	34,8 (28,9 – 41,0)	39,1 (33,4 – 45,1)	62,7 (50,0 – 74,2)	35,6 (29,7 – 41,9)	37,5 (22,7 – 54,2)	45,2 (35,4 – 55,3)
Valor Preditivo Negativo	100,0 (98,1 – 100,0)	68,7 (62,0 – 74,9)	84,1 (74,4 – 91,3)	66,7 (54,0 – 77,8)	100,0 (90,7 – 100,0)	73,0 (67,1 – 78,4)	69,4 (57,5 – 79,8)	65,9 (60,1 – 71,5)	70,7 (64,1 – 76,7)

Tabela 5D – Olho Seco Misto

	OSDI >22	Menisco <0,2	NITBUT <10	Hiperemia >1	Meiboscore >0	Fluoresceína >2	FTBUT	Lisamina >2	Schirmer <10
Sensibilidade	100,0 (94,6 – 100,0)	0,0 (0,0 – 5,4)	92,4 (83,2 – 97,5)	84,8 (73,9 – 92,5)	100,0 (94,6 – 100,0)	30,3 (19,6 – 42,9)	77,3 (65,3 – 86,7)	12,1 (5,4 – 22,5)	36,4 (24,9 – 49,1)
Especificidade	74,3 (68,5 – 79,6)	57,3 (51,0 – 63,5)	30,4 (24,8 – 36,5)	22,1 (17,2 – 27,8)	15,0 (10,9 – 20,0)	81,4 (76,1 – 86,0)	22,5 (17,5 – 28,2)	87,4 (82,6 – 91,2)	68,4 (62,3 – 74,1)
Acurácia	79,6 (75,2 – 84,1)	45,5 (40,0 – 51,0)	43,3 (37,8 – 48,7)	35,1 (29,8 – 40,4)	32,6 (27,4 – 37,8)	70,9 (65,8 – 75,9)	33,9 (28,6 – 39,1)	71,8 (66,8 – 76,8)	61,8 (56,4 – 67,1)
Valor Preditivo Positivo	50,4 (41,5 – 59,2)	0,0 (0,0 – 3,4)	25,7 (20,3 – 31,8)	22,1 (17,2 – 27,8)	23,5 (18,7 – 28,9)	29,9 (19,3 – 42,3)	20,6 (15,8 – 26,2)	20,0 (9,1 – 35,6)	23,1 (15,4 – 32,4)
Valor Preditivo Negativo	100,0 (98,1 – 100,0)	68,7 (62,0 – 74,9)	93,9 (86,3 – 98,0)	84,8 (73,9 – 92,5)	100,0 (90,7 – 100,0)	81,7 (76,4 – 86,3)	79,2 (68,0 – 87,8)	79,2 (74,0 – 83,8)	80,5 (74,5 – 85,5)

6. DISCUSSÃO

A doença do olho seco e a disfunção das glândulas de meibômio, são afecções crônicas muito prevalentes em todo o mundo.^{64,65} Apesar da sua etiologia multifatorial, ainda existem muitas dúvidas quanto a etiologia da doença, mecanismos fisiopatológicos e evolução clínica, o que gera desafios aos oftalmologistas para a confirmação diagnóstica e escolha de melhores opções terapêuticas. Ainda, a associação com as mais diversas condições sistêmicas amplia a necessidade de um raciocínio clínico mais abrangente para que seja possível corretamente identificar os pacientes afetados²².

Os desafios para o correto diagnóstico dos pacientes com doença do olho seco e disfunção da glândula de meibômio são imensos, uma vez que não há exame padrão ouro para o diagnóstico. Ainda, os testes utilizados possuem baixa correlação entre si e muitos deles são de caráter subjetivo, cabendo ao examinador avaliar baseado em sua experiência prévia¹³. Nosso estudo demonstrou que cada teste utilizado tem um padrão distinto de apresentação em cada uma das condições analisadas, o que pode muitas vezes confundir e gerar dúvidas em um examinador menos experiente. Além disso, os testes apresentam índices variáveis de sensibilidade e especificidade para cada subtipo da doença. Informações sobre a condição sistêmica, variações de apresentação e intensidade de sintomas, medicações, procedimentos e exposição ambiental devem ser associadas ao exame oftalmológico da superfície.

Quanto mais abrangente a propedêutica empregada, maiores as condições de diagnóstico precoce e do melhor entendimento sobre as fases e mecanismos envolvidos na doença e suas interações e repercussões.

O presente estudo, ao contrário dos trabalhos encontrados na literatura, avaliou indivíduos portadores de condições sistêmicas previamente diagnosticadas e que possivelmente eram relacionados à doença do olho seco e a disfunção das glândulas de meibômio, conforme foram indicados nos grandes estudos sobre os temas: TFOS DEWS II¹⁶ e TFOS MGDR.²⁸

Demostrou-se de forma pormenorizada e completa o desempenho de diversos testes utilizados na propedêutica clínica para a doença do olho seco e para a disfunção das glândulas de meibômio. Foram incluídos testes tradicionalmente utilizados na rotina diária do médico oftalmologista, mas que apresentam o viés de subjetividade na avaliação e variabilidade, tais como as colorações de superfície e o

tempo de ruptura do filme lacrimal com fluoresceína^{13,52,54}. Foram também avaliadas novas ferramentas diagnósticas, como a meibografia, meniscometria, quantificação de hiperemia conjuntival e tempo de ruptura não invasivo que primam pela objetividade e a fotodocumentação que auxiliam no seguimento dos pacientes devido a maior facilidade de comparação com exames prévios^{45 55,56}.

Todos os grupos estudados foram submetidos ao questionário “Ocular Surface Disease Index”, que é amplamente utilizado nos estudos sobre olho seco e disfunção de glândulas de meibômio. Desenvolvido originalmente em 1997 pelo Outcomes Research Group^{66,67}, o teste foi validado para a língua portuguesa no ano de 2012⁶⁸. Os grupos avaliados no presente estudo apresentaram diagnóstico de olho seco em alguns subtipos e/ou DGM, ou seja, apresentaram o resultado do teste OSDI maior que 22 pontos na escala associado a um teste de perda de homeostase da superfície ocular positivo. Ao avaliar os grupos de forma detalhada é percebido que nenhum dos grupos estudados apresentou deficiência aquosa isolada, que seria representada por um teste OSDI positivo associado à altura do filme lacrimal menor que 0,2 ou teste de Schirmer < 10mm. Por outro lado, uma parte significativa dos grupos estudados apresentaram algum grau de alteração das glândulas de meibômio na avaliação por meibografia, tornando o olho seco evaporativo a forma mais comum encontrada – o que vai de encontro com a maior parte dos estudos sobre o tema⁹. Outro ponto interessante dos achados foi que a maior parte dos pacientes avaliados apresentou, com significância estatística, algum grau de hiperemia conjuntival na avaliação objetiva do Keratograph. Coincidentemente, é sabido que a queixa de “olhos avermelhados” é uma das causas mais frequentes de procura espontânea ao oftalmologista⁶⁹. Demonstra-se assim, a importância da avaliação clínica dessa queixa, que pode estar associada a condições sistêmicas.^{69,70} Contudo, o grupo de pacientes com diagnóstico prévio de distúrbios alimentares, apresentou menor hiperemia conjuntival quando comparada ao grupo controle. Esse achado pode ser relacionado ao fato de o grupo estudado apresentar baixa média de idade quando comparado ao grupo controle do estudo. Outro achado importante foi a baixa acurácia do tempo de ruptura do filme lacrimal invasivo, com instilação de fluoresceína, que é um dos testes mais realizados em avaliações de rotina oftalmológica, assim como o teste de Schirmer, que classicamente é o exame mais utilizado na avaliação de olho seco.

Ainda, foi percebido que o uso de drogas antiglaucomatosas se mostrou como fator de risco importante para a presença de olho seco, compatível com os dados encontrados em outros estudos³⁵, sendo este o fator de risco onde a presença de olho seco foi mais prevalente. Foi também observado a importância da avaliação das doenças sistêmicas, como Diabetes, Rosácea e Doença de Graves, como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de olho seco em seus portadores.

Contudo, nosso estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma amostra de conveniência obtida por demanda assistencial nos ambulatórios específicos de um serviço terciário, o tamanho amostral foi pequeno em algumas das condições avaliadas. Ainda, os pacientes que se encontram em serviços terciários de saúde apresentam em geral doenças mais estabelecidas e avançadas. Seria interessante realizar avaliações em serviços primários de saúde, onde os pacientes com doenças menos graves se concentram, para avaliar a apresentação clínica em outros estágios de doença de base e a reprodutibilidade dos achados. Além, disso, fatores ambientais tais como sazonalidade, médias de temperatura e humidade relativa do ar, bem como caracterização de estilo de vida e atividades diárias (uso de tela, ambiente climatizado e leitura prolongada) que podem influenciar nos sintomas de olho seco não foram considerados nessa avaliação.

Apesar das limitações, esse estudo apresenta uma abordagem abrangente e detalhada da doença do olho seco e da disfunção da glândula de meibômio em diversas condições sistêmicas e oculares associadas. A avaliação pormenorizada dos mais distintos testes diagnósticos em diversas apresentações clínicas da doença do olho seco e da disfunção da glândula de meibômio em uma coorte de participantes com diversas patologias sistêmicas de base e condições oculares que sabidamente são importantes fatores de risco, amplia o horizonte de entendimento da doença do olho seco e da disfunção da glândula de meibômio.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo caracterizou a doença do olho seco e a disfunção da glândula de meibômio em uma amostra da população brasileira com diferentes condições sistêmicas e oculares associadas, através de avaliação de sintomas e apresentação clínica com diversos testes objetivos e subjetivos.

Os demais resultados encontrados nos diversos testes diagnósticos envolvendo a superfície ocular e o filme lacrimal, caracterizam o olho seco e subtipos da doença de maneira distinta em cada condição analisada, sendo que para cada subtipo da doença diferentes testes podem melhor caracterizar a doença. Da mesma forma, as alterações estruturais das glândulas de meibômio e a DGM foram prevalentes e distintas em cada condição analisada.

Dentre os testes avaliados, devemos destacar a importância do questionário OSDI, que se mostrou uma ferramenta extremamente útil na avaliação. Por ser de fácil aplicação e de muito baixo custo, o questionário deve ser amplamente difundido para utilização entre os médicos, oftalmologistas ou não.

8. REFERÊNCIAS

1. Bron, A. J., Tiffany, J. M., Gouveia, S. M., Yokoi, N. & Voon, L. W. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp. Eye Res.* **78**, 347–360 (2004).
2. Arita, R., Fukuoka, S. & Morishige, N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul. Surf.* **17**, 104–110 (2019).
3. Lemp, M. A., Crews, L. A., Bron, A. J., Foulks, G. N. & Sullivan, B. D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: A retrospective study. *Cornea* **31**, 472–478 (2012).
4. Tiffany, J. M., Cwiklik, L. & Tiffany, J. M. Composition and biophysical properties of the tear film: Knowledge and uncertainty. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **1858**, 2421–2430 (1994).
5. Willcox, M. D. P. Tear film, contact lenses and tear biomarkers. *Clin. Exp. Optom.* **102**, 350–363 (2019).
6. Craig, J. P. *et al.* TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul. Surf.* **15**, 802–812 (2017).
7. M, M. E. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015 71–82 (2015) doi:10.3238/arztebl.2015.0071.
8. Royer, J. Dry eye. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* **186**, 436–441 (1985).
9. Craig, J. P. *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul. Surf.* **15**, 276–283 (2017).
10. 1 *et al.* Translation and validation of the Portuguese version of a dry eye disease symptom questionnaire. *Arq. Bras. Oftalmol.* **80**, 14–16 (2017).
11. Willcox, M. D. P. *et al.* TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul. Surf.* **15**, 366–403 (2017).
12. Wolffsohn, J. S. *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul. Surf.* **15**, 539–574 (2017).
13. Alves, M. *et al.* Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* **9**, (2014).
14. De Paiva, C. S. Effects of aging in dry eye. *Int. Ophthalmol. Clin.* **57**, 47–64 (2017).
15. Sullivan, D. A. *et al.* TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul. Surf.* **15**, 284–333 (2017).

16. Stapleton, F. *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* **15**, 334–365 (2017).
17. Knop, E., Knop, N., Millar, T., Obata, H. & Sullivan, D. A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 1938–1978 (2011).
18. ANDREWS, J. S. The Meibomian Secretion. *Int. Ophthalmol. Clin.* **13**, 23–28 (1973).
19. Machalińska, A. *et al.* Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr. Eye Res.* **41**, 1029–1034 (2016).
20. Myung Kim, H., Eom, Y. & Suk Song, J. The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye Contact Lens* **44**, 1–5 (2018).
21. Chhadva, P., Goldhardt, R. & Galor, A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology* **124**, S20–S26 (2017).
22. Chan, T. C. Y., Chow, S. S. W., Wan, K. H. N. & Yuen, H. K. L. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med. J.* **25**, 38–47 (2019).
23. Daniel Nelson, J. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the definition and classification subcommittee. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 1930–1937 (2011).
24. Eom, Y. *et al.* Distribution and characteristics of meibomian gland dysfunction subtypes: A multicenter study in South Korea. *Korean J. Ophthalmol.* **33**, 205–213 (2020).
25. Ha, M. *et al.* Relationship between serum lipid level and meibomian gland dysfunction subtype in Korea using propensity score matching. *Sci. Rep.* **11**, 1–9 (2021).
26. Alves, M., Novaes, P., de Andrade Morraye, M., Reinach, P. S. & Rocha, E. M. Is dry eye an environmental disease? *Arq. Bras. Oftalmol.* **77**, 193–200 (2014).
27. Viso, E., Gude, F. & Rodríguez-Ares, M. T. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: A population-based study in Spain. *Cornea* **30**, 1–6 (2011).
28. Schaumberg, D. A. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on the epidemiology of, and

- associated risk factors for, MGD. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 1994–2005 (2011).
29. Lin, P. Y. *et al.* Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: The Shihpai eye study. *Ophthalmology* **110**, 1096–1101 (2003).
 30. Uchino, M. *et al.* The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom. Vis. Sci.* **83**, 797–802 (2006).
 31. Lekhanont, K., Rojanaporn, D., Chuck, R. S. & Vongthongsri, A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* **25**, 1162–1167 (2006).
 32. Jie, Y., Xu, L., Wu, Y. Y. & Jonas, J. B. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye* **23**, 688–693 (2009).
 33. Guillon, M., Maissa, C. & Wong, S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* **38**, 319–325 (2012).
 34. Arita, R. *et al.* Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. *Ophthalmology* **116**, 379–384 (2009).
 35. Boso, A. L. M., Gasperi, E., Fernandes, L., Costa, V. P. & Alves, M. Impact of ocular surface disease treatment in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **14**, 103–111 (2020).
 36. Sullivan, D. A. *et al.* Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **966**, 211–222 (2002).
 37. Maier, P., Lapp, T. & Reinhard, T. Augenbeteiligung bei atopischer Dermatitis: Klinik und Therapie. *Ophthalmologe* **114**, 514–524 (2017).
 38. Vieira, A. C. C., Höfling-Lima, A. L. & Mannis, M. J. Ocular rosacea—a review. *Arq. Bras. Oftalmol.* **75**, 363–369 (2012).
 39. Akpek, E. K., Merchant, A., Pinar, V. & Foster, C. S. Ocular rosacea: Patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* **104**, 1863–1867 (1997).
 40. Ogawa, Y. *et al.* Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Ophthalmol.* **83**, 1125–1130 (1999).
 41. S., E. *et al.* Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: Clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol. Scand.* **73**, 355–357 (1995).
 42. Bron, A. J. *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul. Surf.* **15**, 438–510 (2017).

43. Mocan, M. C., Uzunosmanoglu, E., Kocabeyoglu, S., Karakaya, J. & Irkec, M. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J. Glaucoma* **25**, 770–774 (2016).
44. O’Neil, E. C., Henderson, M., Massaro-Giordano, M. & Bunya, V. Y. Advances in dry eye disease treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **30**, 166–178 (2019).
45. Seen, S. & Tong, L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol.* **96**, e412–e420 (2018).
46. Rhee, M. K. & Mah, F. S. Inflammation in Dry Eye Disease: How Do We Break the Cycle? *Ophthalmology* **124**, S14–S19 (2017).
47. Freeman, Starr, D. A. & O’connor. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2016).
48. Chan, T. C. Y., Wan, K. H., Shih, K. C. & Jhanji, V. Advances in dry eye imaging: The present and beyond. *Br. J. Ophthalmol.* **102**, 295–301 (2018).
49. Wu, Y. *et al.* Advances in Dry Eye Disease Examination Techniques. *Front. Med.* **8**, 1–15 (2022).
50. Verjee, M. A., Brissette, A. R. & Starr, C. E. Dry Eye Disease: Early Recognition with Guidance on Management and Treatment for Primary Care Family Physicians. *Ophthalmol. Ther.* **9**, 877–888 (2020).
51. Su, T. Y., Ho, W. T., Lu, C. Y., Chang, S. W. & Chiang, H. K. Correlations among ocular surface temperature difference value, the tear meniscus height, Schirmer’s test and fluorescein tear film break up time. *Br. J. Ophthalmol.* **99**, 482–487 (2015).
52. Danjo, Y. Diagnostic usefulness and cutoff value of Schirmer’s I test in the Japanese diagnostic criteria of dry eye. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **235**, 761–766 (1997).
53. Woods, J., Hutchings, N., Srinivasan, S. & Jones, L. Geographic distribution of corneal staining in symptomatic dry eye. *Ocul. Surf.* **18**, 258–266 (2020).
54. Bron, A. J., Argüeso, P., Irkec, M. & Bright, F. V. Clinical staining of the ocular surface: Mechanisms and interpretations. *Prog. Retin. Eye Res.* **44**, 36–61 (2015).
55. Tian, L., Qu, J. H., Zhang, X. Y. & Sun, X. G. Repeatability and reproducibility of noninvasive keratograph 5m measurements in patients with dry eye disease. *J. Ophthalmol.* **2016**, (2016).

56. García-Marqués, J. V., Martínez-Albert, N., Talens-Estarellas, C., García-Lázaro, S. & Cerviño, A. Repeatability of Non-invasive Keratograph Break-Up Time measurements obtained using Oculus Keratograph 5M. *Int. Ophthalmol.* **41**, 2473–2483 (2021).
57. Pult, H. & Nichols, J. J. A review of meibography. *Optom. Vis. Sci.* **89**, 760–769 (2012).
58. Robin, M., Liang, H., Baudouin, C. & Labbé, A. In vivo Meibomian gland imaging techniques: A review of the literature. *J. Fr. Ophthalmol.* **43**, e123–e131 (2020).
59. Villani, E., Marelli, L., Dellavalle, A., Serafino, M. & Nucci, P. Latest evidences on meibomian gland dysfunction diagnosis and management. *Ocul. Surf.* **18**, 871–892 (2020).
60. Ha, M. *et al.* Relationship between meibomian gland loss in infrared meibography and meibum quality in dry eye patients. *BMC Ophthalmol.* **22**, 1–9 (2022).
61. Fineide, F., Arita, R. & Utheim, T. P. The role of meibography in ocular surface diagnostics: A review. *Ocul. Surf.* **19**, 133–144 (2021).
62. Pérez-Bartolomé, F. *et al.* Assessment of ocular redness measurements obtained with keratograph 5M and correlation with subjective grading scales. *J. Fr. Ophthalmol.* **41**, 836–846 (2018).
63. Pérez Bartolomé, F. *et al.* Ocular Redness Measured with the Keratograph 5M in Patients Using Anti-Glaucoma Eye Drops. *Semin. Ophthalmol.* **33**, 643–650 (2018).
64. Sabeti, S., Kheirkhah, A., Yin, J. & Dana, R. Management of meibomian gland dysfunction: a review. *Surv. Ophthalmol.* **65**, 205–217 (2020).
65. Fonseca, E. C., Arruda, G. V. & Rocha, E. M. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq. Bras. Oftalmol.* **73**, 197–203 (2010).
66. Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D. & Reis, B. L. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch. Ophthalmol.* **118**, 615–621 (2000).
67. Walt, J. G., Rowe, M. M., Stern, K. L. & others. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J* **31**, b5 (1997).
68. Original, A. *Osd* (Brasil). **75**, 24–28 (2012).

69. Howard M. Leibowitz, M. D. The Red Eye. *N. Engl. J. Med.* **343**, 345–351 (2000).
70. Bonini, S. The red eye. (2021) doi:10.1177/11206721211024827.

9. ANEXOS

9.1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caracterização da Disfunção da Glândula de Meibomius, investigação epidemiológica em condições de risco associado

Dr. Eduardo Buzolin Barbosa

Profa. Dra. Mônica Alves de Paula

Número do CAAE: 80618117.0.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

A disfunção da glândula de meibômio é uma doença crônica considerada a principal causa de olho seco em todo mundo. Apesar de afetar milhares de pessoas em todo mundo, existem lacunas importantes no entendimento sobre a distribuição da doença na população mundial, na apresentação clínica e complicações relacionadas.

O presente estudo pretende ampliar o entendimento da epidemiologia da disfunção da glândula de meibômio, através de uma investigação que incluirá avaliação clínica e exame de imagem (meibômiografia)

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: responder questionário com perguntas sobre alterações nos olhos, exame ocular completo, exames complementares. Você será orientado sobre o estudo e submetido a coleta de dados epidemiológicos e de história clínica, e em seguida serão procedidos os exames clínicos e complementares conforme descrito abaixo:

1 – Exame ocular: avaliação da superfície ocular à biomicroscopia, quantificando características das pálpebras, do filme lacrimal, córnea e conjuntiva. A biomicroscopia é um exame da parte da frente dos olhos, com um aparelho composto por luzes e lentes, utilizado rotineiramente no exame oftalmológico. Medida da acuidade visual para medida da capacidade visual.

2 - Meibiomiografia: imagens captadas rapidamente sem contato e sem necessidade de instilação prévia de colírios e analisadas com softwares específicos. O exame permite avaliação do estado funcional das glândulas.

Você será avaliado no Ambulatório de Córnea e Doenças Externas do Hospital de Clínicas da Unicamp e acompanhado por cerca de 1 hora para cumprir os exames desse estudo. Na ocasião, será solicitado a responder ao questionário, e será realizado exame oftalmológico e exames como já descritos anteriormente. Todo e qualquer esclarecimento prévio à execução das avaliações ou durante o curso da pesquisa sobre a metodologia do estudo será prontamente comunicado pelos pesquisadores envolvidos.

Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se estiver em uso de medicações antiinflamatórias, imunossupressoras ou imunomoduladoras, tópicas ou sistêmicas, bem como aqueles com quadro ocular inflamatório ou infeccioso em atividade no momento da coleta de dados. Possíveis transtornos, desconfortos e riscos: os exames clínicos e complementares fazem parte da rotina habitual de investigação e acompanhamento de pacientes no ambulatório de oftalmologia, são indolores e não interferem na visão. Os exame de meibômiografia pode causar leve desconforto durante sua realização.

Benefícios:

O paciente será beneficiado na medida em que os dados do estudo ampliem o conhecimento sobre a apresentação clínica e evolução de sua doença. Todos os exames complementares realizados serão anexados ao prontuário para uso em seu seguimento clínico.

Acompanhamento e assistência:

Todos os pacientes participantes da presente pesquisa continuarão seu acompanhamento regular no Ambulatório de Córnea da Disciplina de Oftalmologia do HC/UNICAMP.

Será disponibilizado tratamento médico em caso de danos diretamente causados pela pesquisa, ou seja, avaliação e tratamento de eventual desconforto relacionado a avaliação.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e Indenização:

Sua participação é voluntária. Não haverá compensação econômica ou financeira por sua participação nesse estudo, ou seja, não há previsão de nenhum ressarcimento de gastos referentes a transporte, alimentação e demais custos com despesas relacionados à sua participação, mas também você não terá gastos extras relativos aos procedimentos, exames e consultas médicas e não haverá qualquer alteração no seu tratamento e acompanhamento no serviço. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

Profa. Dra. Mônica Alves
Departamento de Oftalmologia
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Faculdade de Ciências Médicas (FCM)
Caixa Postal - 6111 - Campinas, SP, Brasil
CEP: 13083-970
Fone/fax– (19) 3521 7396
E-mail: monicaalvesdepaula@gmail.com, moalves@fcm.unicamp.br

Dr. Eduardo Buzolin Barbosa
Departamento de Oftalmologia
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Faculdade de Ciências Médicas (FCM)
Caixa Postal - 6111 - Campinas, SP, Brasil
CEP: 13083-970
Fone/fax– (19) 3521 7396
E-mail: ebarbosa@me.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de

Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e- mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

9.2 - Protocolo de Avaliação de Superfície Ocular

**Protocolo de Avaliação DGM**

EXAME INICIAL

Nome: _____ Data: ___ / ___ / ___

HC: _____ Identificação do paciente no estudo: _____

Sexo F M Idade: ____ anosCirurgia Ocular Prévia: Não Sim - Qual: _____ OD OE AO

Fatores de Risco para DSO

Fator	Sim	Não	Não Sabe
Diabetes			
Hipertensão Arterial			
Dislipidemia			
Idade > 60 anos			
Idade < 20 anos			
Menopausa com TRH			
Menopausa sem TRH			
Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)			
Atopia			
Sd. Sjogren			
Psoríase			
Uso de Tretinoína			
Uso de Lente de Contato			
Exposição a Intense Pulse Light			
- Se exposto, especificar PO: _____			

OSDI

Índice de Doença da Superfície Ocular

Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação

Na semana passada, você já sentiu algum desses sintomas?

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana	
Clareza incomoda os olhos	4	3	2	1	0	
Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0	
Ardência nos olhos	4	3	2	1	0	
Visão embaçada	4	3	2	1	0	
Visão ruim	4	3	2	1	0	
Somatória das Respostas					A	

Você deixou de fazer ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos?

(Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo; caso a resposta seja negativa marcar não se aplica)

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana	
Ler	4	3	2	1	0	Não se aplica
Dirigir a noite	4	3	2	1	0	Não se aplica
Usar computador ou caixa eletrônico	4	3	2	1	0	Não se aplica
Assistir televisão	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das Respostas					B	

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana	
O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das Respostas					C	

Adicione o resultado parcial de A, B, C para obter **D** (soma do resultado para todas as questões respondidas). **D** = _____

Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas não se aplica) **E** = _____



EXAME OFTALMOLÓGICO

1. Acuidade Visual

OD _____ / _____ OE (SC / CC)

2. Meibômiografia

Tear Meniscus OD	
Tear Meniscus OE	
NIK BUT First OD	
NIK BUT First OE	
NIK BUT AVG OD	
NIK BUT AVG OE	
NIK BUT Classification OD	
NIK BUT Classification OE	
Redness OD	
Redness OE	
Meiboscore Superior Grade OD	
Meiboscore Superior Grade OE	
Meiboscore Inferior Grade OD	
Meiboscore Inferior Grade OE	
Fluor Image Grade OD	
Fluor Image Grade OE	

3. Biomicroscopia

3.1. Padrão da Secreção (8 glândulas) _____

0 - secreção oleosa translúcida

1 - secreção opaca

2 - secreção opaca com grânulos

3 - secreção pastosa

3.2. Expressibilidade (5 glândulas) _____

0 - todas

1 - 3 a 4 glândulas

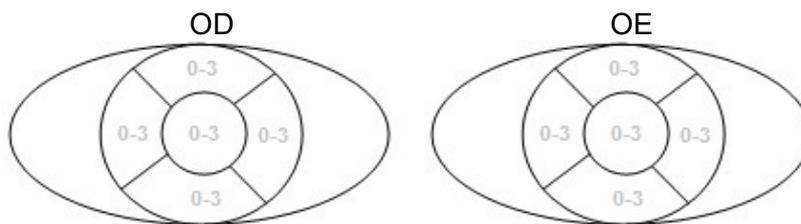
2 - 1 a 2 glândulas

3 - nenhuma

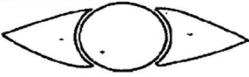


6. BUT invasivo: OD (_____)____s / OE (_____)_____

7. Coloração com fluoresceína 2% tópica: imagem no Keratograph e avaliar na LF



8. Coloração com lisamina verde 1% tópica: OD grau _____ / OE grau _____

PANEL	GRADE	CRITERIA
A 	0	EQUAL TO OR LESS THAN PANEL A
B 	I	EQUAL TO OR LESS THAN PANEL B, GREATER THAN A
C 	II	EQUAL TO OR LESS THAN PANEL C, GREATER THAN B
D 	III	EQUAL TO OR LESS THAN PANEL D, GREATER THAN C
E 	IV	EQUAL TO OR LESS THAN PANEL E, GREATER THAN D
>E	V	GREATER THAN PANEL E

9. Teste de Schirmer SEM anestésico (após 5 minutos): OD _____ mm/ OE _____ mm

9.3 - Parecer Consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização da Disfunção da Glândula de Meibomius, investigação epidemiológica em condições de risco associado

Pesquisador: Monica Alves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80618117.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.471.197

Apresentação do Projeto:

"A disfunção da glândula de meibômio é uma afecção crônica considerada a principal causa de olho seco em todo mundo. Apesar de afetar milhares de pessoas em todo mundo, existem lacunas importantes no entendimento sobre os dados epidemiológicos na população mundial, na apresentação clínica e complicações relacionadas, assim como nos fatores de risco sistêmicos associados. O presente estudo pretende ampliar o entendimento da epidemiologia disfunção da glândula de meibômio e dos fatores de risco, através de uma investigação pormenorizada que incluirá o preenchimento de questionários validados mundialmente, avaliação propedêutica da superfície ocular e meibomiografia."

Objetivo da Pesquisa:

Caracterização da disfunção da glândula de meibômio (DGM) na população brasileira por meio da avaliação de sintomas, apresentação clínica e fatores de risco relacionados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos e/ou desconfortos associados aos procedimentos da pesquisa são mínimos e associados aos procedimentos de rotina para exame ocular (incluindo pálpebra, córnea, conjuntiva e filme lacrimal). Há, ainda, o tempo que o participante da pesquisa deverá disponibilizar para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fom.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.471.197

responder questionário durante a consulta para coleta de dados. Foram identificados, ainda, riscos associados à confidencialidade (sigilo da identidade do participante). Os pesquisadores informam o compromisso de preservar a identidade dos participantes.

Benefícios: Não há benefícios diretos aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa apresentado por Mônica Alves (pesquisadora responsável, orientadora) professora colaboradora voluntária da FCM-Unicamp, com a participação de Eduardo Buzolin Barbosa (pós-graduando, oftalmologia-FCM) e Ana Filomena Buzolin Barbosa (residente, oftalmologia-FCM). Nesta pesquisa, pretende-se caracterização da disfunção da glândula de meibômio (DGM) na população brasileira por meio da avaliação de sintomas, apresentação clínica e fatores de risco relacionados.

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional no qual pretende-se incluir pacientes masculinos e femininos, não gestantes, portadores de sinais e sintomas de DGM e controles pareados pela idade e sexo. Os sujeitos da pesquisa serão selecionados aleatoriamente nos ambulatórios de especialidades do Hospital das Clínicas da Unicamp. O grupo controle será composto de participantes que não apresentem sintomas nem sinais da doença pareados por sexo e idade e serão submetidos às mesmas avaliações clínicas e laboratoriais que o grupo de participantes de interesse. Serão incluídos 280 participantes no total. Os participantes da pesquisa serão submetidos anamnese detalhada com histórico de acometimento ocular, história de comorbidades oculares e sistêmicas, medicamentos e exposição ambiental, questionário de sintomas, exame de acuidade visual, exame de biomicroscopia e avaliação complementar (keratograph), para avaliação de superfície ocular, filme lacrimal e meibomiografia. Os exames físicos serão realizados no Ambulatório de Córnea e Doenças Externas do HC-Unicamp.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável, Mônica Alves e por Antônio Gonçalves de Oliveira Filho, Coordenador de Assistência do Hospital de Clínicas da Unicamp, instituição indicada como proponente
2. Termo de consentimento Livre Esclarecido.
3. Formulário da Plataforma Brasil com as informações básicas sobre o projeto.
4. Projeto completo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.471.197

5. Documento confirmando o vínculo da pesquisadora com a instituição proponente.
6. Protocolo.

Recomendações:

1. Adequar o cronograma da pesquisa para que a coleta de dados se inicie após a aprovação pelo CEP.
2. No caso da versão final impressa do TCLE ter duas ou mais folhas, o participante ou o representante legal pelo participante, bem como o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular no 003/2011/CONEP/CNS). De forma a garantir a integridade dos TCLE, os documentos devem apresentar a numeração das páginas. Solicita-se inserir a numeração das páginas, de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2; 2 de 2.
3. TCLE deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.
4. Observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.
5. Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 466/12).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto e sua documentação foram modificados segundo o parecer consubstanciado 2.459.871 de 8 de Janeiro de 2018. Não restam pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.471.197

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	15/01/2018		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2471.197

Básicas do Projeto	ETO_1002887.pdf	21:28:09		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1002887.pdf	15/01/2018 21:27:12		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1002887.pdf	15/01/2018 21:25:59		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA_.pdf	15/01/2018 21:25:07	Monica Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MENORES.pdf	15/01/2018 21:24:10	Monica Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/01/2018 21:23:58	Monica Alves	Aceito
Outros	Protocolo.pdf	27/10/2017 12:00:52	Monica Alves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vinculoinstitucional.pdf	27/10/2017 11:58:01	Monica Alves	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	09/10/2017 22:01:57	Monica Alves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.pdf	23/09/2017 17:36:25	Monica Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fom.unicamp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização da Disfunção da Glândula de Meibomius, investigação epidemiológica em condições de risco associado

Pesquisador: Monica Alves

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 80618117.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.983.495

Apresentação do Projeto:

Introdução: As glândulas de Meibômio são glândulas sebáceas localizadas nas placas tarsais das pálpebras superior e inferior. Cada unidade glandular é composta por vários ácinos secretores, um ducto central e um ducto terminal excretor na margem palpebral posterior. Produzem lipídeos polares e apolares, secretados através de secreção holócrina. São glândulas ricamente inervadas e sua função está relacionada com hormônios estrogênicos e androgênicos, progesterona, ácido retinóico e neurotransmissores. Diferentemente das outras glândulas sebáceas, as glândulas de Meibomius não entram em contato com folículos pilosos. A disfunção das glândulas de Meibômio (DGM) é uma afecção crônica e difusa das glândulas de Meibômio que acarreta em alteração e instabilidade do filme lacrimal. Essas alterações levam a sintomas de irritação ocular, processo inflamatório das margens palpebrais e da superfície ocular. Contudo, o papel da inflamação na fisiopatologia da DGM é incerto, visto que esta nem sempre está presente. Diversas classificações já foram descritas, envolvendo aspectos anatômicos, gravidade da doença ou fisiopatologia. O consenso Meibomian Gland Dysfunction Report (MGDR) publicado em 2011 pela Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) propõe que seja utilizada uma classificação baseada na fisiopatologia. A DGM, então, é dividida em duas categorias: 1) Estados de baixa secreção, que pode ser subdividido em 1.1) Hiposecreção, 1.2.1) Obstrutivo Cicatricial e 1.2.2) Obstrutivo Não-Cicatricial, e 2) Estados de alta secreção. Na DGM hiposecretora, não há obstrução da glândula, mas uma secreção reduzida dos lipídeos glandulares. Na obstrutiva, há obstrução do ducto termi

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.983.495

nal, sendo que no subtipo cicatricial há perda da anatomia dos orifícios do ducto terminal enquanto no subtipo não-cicatricial os orifícios terminais mantêm sua posição anatômica. Já na DGM hipersecretora, há grande volume de meibum nas margens palpebrais, quem podem ser mobilizados através da expressão da margem palpebral por digitopressão. Hipótese: Existem correlações entre patologias sistêmicas e o aumento da prevalência de disfunção de glandula de meibômio e a apresentação desta condição ocular na população brasileira pode ter importantes particularidades em comparação com outras populações já estudadas em decorrência da alta taxa de miscigenação e impacto da exposição ambiental. Metodologia Proposta: O desenho do presente estudo é prospectivo, observacional e não intervencionista. Os sujeitos da pesquisa serão selecionados aleatoriamente nos ambulatórios de especialidades do Hospital das Clínicas da Unicamp. O grupo controle será composto de participantes que não apresentem sintomas nem sinais da doença pareados por sexo e idade. Estes serão submetidos as mesmas avaliações clínicas e laboratoriais que o grupo de participantes de interesse. Serão incluídos 20 a 50 pacientes por grupo. Anamnese detalhada com histórico de acometimento ocular, história de comorbidades oculares e sistêmicas, medicamentos e exposição ambiental. questionário de sintomas, exame de acuidade visual, exame de biomicroscopia e avaliação complementar (keratograph), para avaliação de superfície ocular, filme lacrimal e meibomiografia. Anexo 2 – Protocolo de avaliação DGM.A classificação de olho seco será feita de forma padronizada de acordo com os critérios estabelecidos no Dry Eye Workshop (DEWS) 15, 16 em ausente, leve, moderado ou grave. A avaliação da superfície ocular constará:• Questionários dirigido para alterações da superfície ocular e de qualidade de vida (anexos 2 e 3) O Ocular Surfice Desease Index (OSDI) é um questionário padrão com 12 itens para pacientes com olho seco, que gradua a severidade de sintomas subjetivos de olho seco, os gatilhos ambientais e seus efeitos na função visual nas últimas semanas, em uma escala de 0-4 e pontuação de 0-100;• Acuidade visual funcional (sensibilidade ao contraste e velocidade de leitura);• Teste de Schirmer I (sem anestésico), detecta a produção da glândula lacrimal (Schirmer 5 mm em 5 min).• O teste Tear film break up time (TFBUT) é medido através da instilação de uma pequena quantidade de fluoresceína no fundo de saco inferior. Para detectar o TFBUT observa -se a superfície lacrimal com luz azul de filtro de cobalto, e o tempo entre o último piscar e o aparecimento de áreas escuras na córnea é medido em segundos;• Coloração com fluoresceína 2% tópica: quantificação das áreas de irregularidades e desepitelização da superfície córneo-conjuntival, com notas de 0 a 15.• Coloração com lisamina verde 1% tópica: após a instilação de uma gota no fundo de saco conjuntival a conjuntiva e a córnea serão examinadas à biomicroscopia e as alterações quantificadas de 0 a 9.• Avaliação do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.983.495

bordo palpebral: padrão de secreção das glândulas (padronizado na observação de 8 glândulas centrais) e expressibilidade das glândulas (padronizado na observação de 5 glândulas centrais)• Avaliação de superfície ocular, meibomiografia e filme lacrimal com o Oculus Keratograph 5M: avalia e documenta as curvaturas corneanas, a camada lipídica e estuda a estabilidade do filme lacrimal e meibomiografia 17, e também quantifica a hiperemia conjuntival. Este equipamento foi recentemente adquirido no Projeto Jovem Pesquisador Fapesp (processo 2014/19138-5). Critério de Inclusão: Serão incluídos no presente estudo os pacientes masculinos e femininos, não gestantes, portadores de sinais e sintomas de DGM e controles pareados pela idade e sexo. Critério de Exclusão: Serão excluídos do presente estudo aqueles com diagnóstico pela história clínica pregressa; com doença da superfície ocular, incluindo infecção e portadores de glaucoma;

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterização da DGM na população brasileira através de avaliação de sintomas, apresentação clínica e fatores de risco relacionados. Objetivo Secundário: Determinar de alterações da superfície ocular e das glândulas de meibômio, através propedêutica completa da superfície ocular e meibomiografia; Determinar a presença da disfunção glandular em populações consideradas susceptíveis, como: deficiência androgênica, menopausa, envelhecimento, Síndrome de Sjogren, GVHD, portadores de dislipidemia, psoríase, atopia, rosácea, diabetes, hipertensão arterial, hiperplasia prostática benigna e usuários de lentes e contato. Ainda, serão avaliados em conjunto com o Departamento de Dermatologia, os paciente submetidos a tratamento com Intense Pulse Light (IPL) em região peripalpebral, para avaliar possíveis alterações antes e depois do procedimento (D7, D30 e D 60)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é uma emenda ao protocolo aprovado em 22/01/2018 via parecer nº 2471197 com a seguinte justificativa: "Solicito a inclusão dos pesquisadores listados abaixo: ANDRÉA ELOY, CAMILA CRISTINA ATIHE, CARLA TAVARES, DELMA REGINA GOMES HUARACHI, FABIO NERO MITSUUSHI, LORRAINE SOUZA SANTOS, MARIA CANDIDA RIBEIRO PARISI, PAULO DALGALARRONDO".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram considerados para elaboração deste parecer o seguinte documento: " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1201060_E1.pdf".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.983.495

Recomendações:

--

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.983.495

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_120106_0_E1.pdf	16/10/2018 09:08:04		Aceito
Outros	emendainclusaopesquisadorprojetodgm.pdf	15/08/2018 17:13:59	Monica Alves	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA_.pdf	15/01/2018 21:25:07	Monica Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MENORES.pdf	15/01/2018 21:24:10	Monica Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/01/2018 21:23:58	Monica Alves	Aceito
Outros	Protocolo.pdf	27/10/2017 12:00:52	Monica Alves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vinculoinstitucional.pdf	27/10/2017 11:58:01	Monica Alves	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	09/10/2017 22:01:57	Monica Alves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.pdf	23/09/2017 17:36:25	Monica Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.983.495

CAMPINAS, 26 de Outubro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br