

MANUEL NEUZIMAR PINHEIRO JUNIOR

USO ORAL DO ÓLEO DE LINHAÇA (*LINUM
USITATISSIMUM*) NO TRATAMENTO DO OLHO
SECO DE PACIENTES PORTADORES
DA SÍNDROME DE SJÖGREN

BRASÍLIA
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Pinheiro Jr., Manuel Neuzimar

Uso oral do óleo de linhaça (*linum usitatissimum*) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da Síndrome de Sjögren / Manuel Neuzimar Pinheiro Júnior. Brasília, 2007.

XXII, 128 p. 30cm.

Tese. (Doutorado). Oftalmologia. Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.

1. Ceratoconjuntivite seca 2. Ceratite 3. Óleo de linhaça 4. Inflamação 5. Síndrome de Sjögren.

MANUEL NEUZIMAR PINHEIRO JUNIOR

USO ORAL DO ÓLEO DE LINHAÇA (*LINUM
USITATISSIMUM*) NO TRATAMENTO DO OLHO
SECO DE PACIENTES PORTADORES
DA SÍNDROME DE SJÖGREN

Tese apresentada ao Departamento de Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília, área de concentração: Oftalmologia,
como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a Dr^a Regina Cândido Ribeiro Santos

Co-Orientador: Prof Dr. Procópio Miguel dos Santos

BRASÍLIA
2007

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Magnífico Reitor da UnB

Prof. Timothy Martin Mulholland

Decano de Pesquisa e Pós-Graduação

Prof. Márcio Martins Pimentel

Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde

Prof. Francisco de Assis Rocha Neves

Coordenador do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomáz

Membros da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde

Prof^a Nilce Santos de Melo

Prof. Luiz Alberto Simeoni

Prof. Ricardo Pratesi

Orientadora do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde

Prof^a Regina Cândido Ribeiro dos Santos

USO ORAL DO ÓLEO DE LINHAÇA (*LINUM
USITATISSIMUM*) NO TRATAMENTO DO OLHO
SECO DE PACIENTES PORTADORES
DA SÍNDROME DE SJÖGREN

MANUEL NEUZIMAR PINHEIRO JÚNIOR

A Comissão Examinadora abaixo assinada _____ a tese intitulada *USO ORAL DO ÓLEO DE LINHAÇA (Linum usitatissimum)* NO TRATAMENTO DO OLHO SECO DE PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DE SJÖGREN, apresentada e defendida, em sessão pública, por MANUEL NEUZIMAR PINHEIRO JÚNIOR, para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Oftalmologia, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Prof^a. Dr^a Regina Cândido Ribeiro dos Santos
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - FEPECS

Prof. Dr. Valdir Filgueiras Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Prof. Dr. Cláudio do Carmo Chaves
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Luiz Antônio Vieira
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - FEPECS

Brasília, 11 de maio de 2007

Aos meus pais Manuel e Aparecida e a meus irmãos Vicente e Nathalie, pelo incentivo irrestrito na minha carreira. Às minhas filhas, Manuella e Daniella, razão maior da minha vida, por instintivamente compreenderem, na sua inocência, que meus momentos de ausência tinham nelas sua maior motivação.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Regina Cândido Ribeiro dos Santos, Professora do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, orientadora desta tese. Meus profundos agradecimentos por sua grande colaboração.

Ao Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos, pelo apoio irrestrito em todas as fases desta tese, e pela amizade desde os tempos de nosso convívio em 1993-1994, no Departamento de Oftalmologia da Universidade do Sul da Califórnia, Doheny Eye Institute, em Los Angeles-California, EUA.

Ao Prof. Dr. Carlos Bezerra Tomáz, Coordenador do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, pelo apoio no início da elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Peter John McDonnell III, atual *Chairman* do John's Hopkins Hospital em Baltimore-Maryland - EUA e ex-chefe do Departamento de Cirurgia Refrativa do Doheny Eye Institute em 1993-1994, ocasião de meu *Fellowship* em Córnea e Doenças Externas Oculares naquela Instituição, por me haver iniciado no mundo da pesquisa básica e possibilitado fazer amizades, que ainda hoje me abrem as portas do conhecimento no mundo da Oftalmologia.

Ao Prof. Dr. Danilo Sone Soriano, pela amizade, cultivada no Doheny Eye Institute em 1993-1994 e mantida até o presente.

Ao Prof. Dr. João Agostini Netto, chefe do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e da Clínica de Olhos da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, pela clareza e amizade com que norteou meus primeiros passos na Oftalmologia e pela primorosa formação ético-profissional que transmite aos seus discípulos.

Ao Dr. Elisabeto Ribeiro Gonçalves, chefe do Departamento de Retina do Instituto de Olhos de Belo Horizonte, pelo exemplo que sempre transmitiu aos seus discípulos e pela grande amizade a mim dispensada quando de meu período no Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte-MG (1992-1993).

Ao Prof. Dr. Paulo Gustavo Galvão, chefe do Departamento de Córnea do Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte-MG, pelo fraterno convívio no meu período (1992-1993) como *Fellow* de Córnea e Doenças Externas naquela Instituição.

Ao Prof. Dr. Lúcio Galvão Dantas, Assistente do Departamento de Córnea do Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte-MG no período em que lá estive (1992-1993), pela enorme influência em minha formação médica e pela oportunidade de publicar meu primeiro trabalho científico.

Ao Dr. Paulo Roberto Castro e Barbosa, Assistente do Serviço de Oftalmologia da Clínica de Olhos da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte-MG, pelo aprendizado prático clínico e cirúrgico e pela amizade, cultivada entre 1989 e 1991, período de minha Residência Médica naquela Instituição.

Ao Dr. Álvaro Dantas de Almeida Júnior, pela fraterna amizade cultivada, desde 1992, no Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte-MG.

Ao Prof. Dr. Lucyr Jones Antunes, chefe do Departamento de Análises Clínicas do Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte-MG pelo carinho que sempre me dispensou e pela amizade cultivada desde 1992.

Ao Professor Hilton Rocha (*in memoriam*), com quem tive a felicidade de conviver, entre 1992 e 1993, por sua dedicação à oftalmologia e ao preparo de tantos profissionais da área.

Ao Dr. Luiz Fernando Passos, Professor de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da Universidade Federal do Amazonas, pelo auxílio na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Joel Edmur Boteon, pelo exemplo de ética moral e pela valiosa contribuição à minha formação oftalmológica.

Ao Prof. Dr. João Antônio Prata Júnior, ex-Chefe do Serviço de Glaucoma da UNIFESP, pela amizade demonstrada mesmo antes de travarmos conhecimento e pela grande ajuda no período em que permaneci no Doheny Eye Institute, em Los Angeles-EUA (1993-94).

Ao Prof. Dr. Néelson Dantas, em nome de quem estendo meus agradecimentos a toda sua família, pelo incentivo e apoio no início de minha caminhada no Doutorado na UnB.

Ao Prof. Dr. José Cardoso, da Universidade Federal do Amazonas, pela sua contribuição na elaboração e análise dos dados estatísticos.

À Srta. Kátia Vasconcelos, bibliotecária da Fiocruz da Amazônia, em Manaus-AM, pela ajuda com o material bibliográfico e revisão das referências.

À Universidade de Brasília, pela oportunidade de realizar esta tese de Doutorado.

À FAPEAM, que, em busca do aprimoramento do ensino superior, tem proporcionado subsídios aos que pretendem aperfeiçoar-se e contribuir para o engrandecimento da ciência e da tecnologia no estado do Amazonas.

À Universidade Federal do Amazonas e à Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, por minha formação médica.

Finalmente, agradeço aos membros da Comissão Examinadora pela oportunidade de apresentar-lhes este trabalho.

“Para você, que está chegando agora, criticando o que está feito, deveria estar aqui na hora de fazer. Não seja um especialista em usar a crítica ao que está feito como pretexto para nada fazer. Assina aquele que faz, quando, no momento de fazer, não se sabia como.”

ABRAHAM LINCOLN

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | xii |
| LISTA DE QUADROS E TABELAS | xiii |
| LISTA DE GRÁFICOS | xv |
| LISTA DE FIGURAS | xvii |
| GLOSSÁRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA | xix |
| RESUMO | xx |
| ABSTRACT | xxi |
| RÉSUMÉ | xxii |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Deficiência lacrimal e Síndrome de Sjögren | 1 |
| 1.2 Importância da integridade anatômica e fisiológica da superfície ocular | 2 |
| 1.3 Anatomia e Fisiologia das Glândulas Lacrimais principais | 2 |
| 1.4 Anatomia e Fisiologia da Conjuntiva | 3 |
| 1.4.1 Epitélio Conjuntival | 3 |
| 1.4.2 Estroma Conjuntival | 3 |
| 1.4.3 Glândulas Conjuntivais | 3 |
| 1.4.3.1 Glândulas Lacrimais Acessórias | 4 |
| 1.4.3.2 Secretores Conjuntivais de Mucina | 4 |
| 1.4.4 Divisão clínica da conjuntiva | 4 |
| 1.4.4.1 Conjuntiva palpebral | 4 |
| 1.4.4.2 Conjuntiva forniceal | 4 |
| 1.4.4.3 Conjuntiva bulbar | 5 |
| 1.5 Anatomia e Fisiologia da Córnea | 5 |
| 1.5.1 Camadas da Córnea | 6 |
| 1.5.1.1 Epitélio e Membrana Basal | 7 |
| 1.5.1.2 Camada de Bowman | 7 |
| 1.5.1.3 Estroma | 7 |

| | | |
|----------|--|----|
| 1.5.1.4 | Membrana de Descemet | 7 |
| 1.5.1.5 | Endotélio | 7 |
| 1.6 | Fisiologia Palpebral | 8 |
| 1.6.1 | Elevador e Elementos Retratores Palpebrais | 8 |
| 1.6.2 | Glândulas Palpebrais | 9 |
| 1.7 | Escoamento Lacrimal | 10 |
| 1.8 | Lacrimejamento e Epífora | 10 |
| 1.9 | O Filme Lacrimal | 11 |
| 1.10 | Componentes do Filme Lacrimal | 12 |
| 1.10.1 | Camada de Mucina | 13 |
| 1.10.2 | Camada Aquosa | 14 |
| 1.10.3 | Camada Lipídica | 15 |
| 1.11 | A Síndrome do Olho Seco (Ceratoconjuntivite Seca) / Deficiência Lacrimal | 16 |
| 1.12 | Epidemiologia do Olho Seco | 17 |
| 1.13 | Classificação do Olho Seco | 18 |
| 1.14 | Classificação do Olho Seco (De acordo com a gravidade) | 19 |
| 1.14.1 | Olho Seco Leve (Grau 1) | 20 |
| 1.14.2 | Olho Seco Médio (Grau 2) | 20 |
| 1.14.3 | Olho Seco Severo (Grau 3) | 20 |
| 1.15 | Controle da Secreção Lacrimal | 21 |
| 1.16 | Etiologia do Olho Seco | 22 |
| 1.17 | Fisiopatologia do Olho Seco | 23 |
| 1.18 | Quadro Clínico do Olho Seco | 24 |
| 1.19 | Diagnóstico do Olho Seco | 25 |
| 1.19.1 | Anamnese | 25 |
| 1.19.2 | Exame Físico | 25 |
| 1.19.3 | Exame Ocular | 26 |
| 1.19.4 | Provas clínicas da função lacrimal. Testes Diagnósticos para Olho Seco (TDOS) | 26 |
| 1.19.4.1 | Teste de Schirmer I | 27 |
| 1.19.4.2 | Teste de Schirmer II | 27 |
| 1.19.4.3 | Teste de Jones | 27 |
| 1.19.4.4 | Tempo de Quebra do Filme Lacrimal (BUT) | 28 |
| 1.19.4.5 | Coloração com o Colírio Rosa Bengala 1% | 28 |
| 1.19.4.6 | Coloração com o Colírio Fluoresceína | 28 |
| 1.19.5 | Provas Complementares | 29 |
| 1.19.5.1 | Citologia de Impressão Conjuntival | 29 |
| 1.19.5.2 | Lisozima | 32 |
| 1.19.5.3 | Lactoferrina | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 1.19.5.4 ELISA | 32 |
| 1.19.5.5 Osmolaridade do FL | 32 |
| 1.19.6 Outros TDOS | 33 |
| 1.19.6.1 Videomeniscometria | 33 |
| 1.19.6.2 Interferometria do FL | 33 |
| 1.19.6.3 Meibomiometria | 33 |
| 1.19.6.4 TSAS (Tear Stability Analysis System) | 33 |
| 1.19.6.5 Testes de Evaporação da Lágrima | 34 |
| 1.19.7 Questionários | 34 |
| 1.20 Histórico da Síndrome de Sjögren | 35 |
| 1.20.1 Critérios para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren | 36 |
| 1.20.1.1 Critérios Americano-Europeus de 1993 para a Síndrome de Sjögren Primária | 36 |
| 1.20.1.2 Critérios Americano-Europeus de 2002 para a Síndrome de Sjögren Primária | 37 |
| 1.20.1.3 Síndrome de Sjögren Secundária | 38 |
| 1.21 O Tratamento do Olho Seco | 38 |
| 1.22 O uso de Ácidos Graxos Essenciais no Tratamento do OS/CCS | 39 |
| 1.23 Óleo de Linhaça na Literatura | 41 |
| 2 OBJETIVOS | 43 |
| 2.1 Objetivo Geral | 44 |
| 2.2 Objetivo Específico | 44 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 45 |
| 3.1 Caracterização do Estudo | 45 |
| 3.2 Representatividade | 45 |
| 3.3 Relevância do Estudo | 46 |
| 3.4 Reprodutibilidade de Execução do Estudo | 46 |
| 3.5 Amostra | 46 |
| 3.5.1 População do Estudo | 47 |
| 3.6 Avaliação Oftalmológica Prévia ao Estudo | 48 |
| 3.6.1 Avaliação dos Sinais/Sintomas Oculares com o Auxílio dos TDOS Seleccionados, Questionário OSDI® e Citologia de Impressão Conjuntival Prévios ao Estudo | 48 |
| 3.6.1.1 Tempo de Quebra do Filme Lacrimal e Teste com Flouresceína Tópica | 48 |
| 3.6.1.2 Teste de Schirmer I | 49 |
| 3.6.1.3 Uso do Corante Rosa Bengala a 1% | 49 |
| 3.6.1.4 Avaliação dos Sintomas Oculares com o Auxílio do Questionário OSDI® (Ocular Surface Disease Index) | 50 |
| 3.6.1.5 Citologia de Impressão Conjuntival | 50 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 3.7 | Critérios de Inclusão | 57 |
| 3.8 | Critérios de Exclusão | 57 |
| 3.9 | Critérios para o Diagnóstico do OS / SS e Acompanhamento com Citologia de Impressão Conjuntival | 58 |
| 3.10 | Procedimentos para Coleta e Análise de Dados | 58 |
| 3.11 | Análise da Composição das Cápsulas Contendo OL | 59 |
| 3.12 | Eventos Adversos | 60 |
| 3.13 | Consentimento Livre e Esclarecido (Consentimento Informado) e Comitê de Ética | 61 |
| 3.13.1 | Elementos Básicos do Consentimento Livre e Esclarecido (Consentimento Informado) | 61 |
| 3.14 | Conservação dos Dados | 62 |
| 3.15 | Análise Estatística | 62 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 63 |
| 5 | CONCLUSÕES | 90 |
| | REFERÊNCIAS | 92 |
| ANEXO I | – Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido | 105 |
| ANEXO II | – Questionário 1 | 106 |
| ANEXO III | – Questionário 2 | 107 |
| ANEXO IV | – Questrionário OSDI® | 108 |
| ANEXO V | – Ficha Citologia de Impressão | 109 |
| ANEXO VI | – Ficha dos Pacientes | 110 |
| ANEXO VII | – Parecer CONEP | 111 |
| ANEXO VIII | – Composição das Cápsulas de Óleo de Linhaça | 112 |
| ANEXO IX | – Tabelas 20 a 34 | 113 |
| ANEXO X | – Gráficos 19 a 25 | 124 |
| ANEXO XI | – Certificado de Análise das Cápsulas de Óleo de Linhaça | 128 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------|--|
| AGE | - ácidos graxos essenciais |
| AGL | - ácido gama linolêico |
| AL | - ácido linolêico |
| AR | - artrite reumatóide |
| AV | - acuidade visual com a melhor correção ou com <i>pin-hole</i> |
| BUT | - tempo de quebra do filme lacrimal (<i>break-up time</i>) |
| CI | - citologia de impressão conjuntival |
| CCS | - ceratoconjuntivite seca |
| <i>et al.</i> | - e outros |
| FL | - filme lacrimal |
| HE | - hematoxilina eosina |
| LES | - lúpus eritematoso sistêmico |
| LF/PO | - lâmpada-de-fenda/pressão ocular |
| OD | - olho direito |
| OE | - olho esquerdo |
| OL | - óleo de linhaça |
| OS | - olho seco |
| OSDI® | - questionário <i>ocular surface disease index</i> |
| PAS | - ácido periódico de <i>Schiff</i> |
| PMN | - células polimorfonucleadas |
| RBVB | - teste com o colírio/corante Rosa Bengala a 1%, usando a escala descrita por <i>van Bijsterveld</i> |
| SCH | - teste I de Schirmer |
| SS | - Síndrome de Sjögren |
| TDOS | - testes diagnósticos para olho seco |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1 - Composição do Filme Lacrimal..... | 15 |
| QUADRO 2 - Doenças Sistêmicas Relacionadas ao Olho Seco | 18 |
| QUADRO 3 - Ação dos Hormônios Sobre a Glândula e o Filme Lacrimal | 22 |
| QUADRO 4 - Resumo dos Procedimentos para Coleta e Análise de Dados | 59 |

TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 - Média e desvio padrão das variáveis BUT inicial e BUT final | 68 |
| TABELA 2 - ANCOVA para o modelo completo (BUT) | 70 |
| TABELA 3 - ANCOVA para o modelo retas paralelas: teste BUT inicial | 71 |
| TABELA 4 - Comparações entre os Grupos, com relação ao valor do BUT, pelo teste de Tukey | 72 |
| TABELA 5 - Média e desvio padrão das variáveis SCH inicial (SCH i) e SCH final (SCH f) | 73 |
| TABELA 6 - ANCOVA para o modelo completo para o teste SCH | 75 |
| TABELA 7 - ANCOVA para o modelo de retas paralelas para o teste SCH | 76 |
| TABELA 8 - Comparações entre os Grupos para o teste de SCH | 77 |
| TABELA 9 - Média e desvio padrão das variáveis OSDI® inicial (OSDI i) e OSDI® final (OSDI f) | 79 |
| TABELA 10 - ANCOVA para o modelo completo (teste OSDI® inicial) | 81 |
| TABELA 11 - ANCOVA para o modelo de retas paralelas (questionário OSDI®) | 82 |
| TABELA 12 - Comparações entre os Grupos (questionário OSDI®) | 83 |

| | |
|---|-----|
| TABELA 13 - Proporção de indivíduos classificados como “A” em cada grupo, no início e no final do tratamento (exame de Citologia de Impressão) | 87 |
| TABELA 14 - Proporção de indivíduos classe “A” em cada grupo, com relação à citologia de impressão (CI) superior do olho direito, inicial e final | 87 |
| TABELA 15 - Proporção de indivíduos classe “A” em cada Grupo com relação à citologia de impressão (CI) temporal do olho direito, inicial e final | 87 |
| TABELA 16 - Grupo 1 / Óleo de linhaça (1g / dia). Identificação | 113 |
| TABELA 17 - Grupo 2 / Óleo de linhaça (2g / dia). Identificação | 113 |
| TABELA 18 - Grupo 3 / Placebo. Identificação | 114 |
| TABELA 19 - Grupo 1 / Óleo de linhaça (1g / dia). Testes Diagnósticos para Olho Seco | 114 |
| TABELA 20 - Grupo 2 / Óleo de linhaça (2g / dia). Testes Diagnósticos para Olho Seco | 115 |
| TABELA 21 - Grupo 3 / Placebo. Testes Diagnósticos para Olho Seco | 116 |
| TABELA 22 - Grupo 1. Óleo de linhaça 1g / dia. Questionários | 117 |
| TABELA 23 - Grupo 2. Óleo de linhaça 2g / dia. Questionários | 117 |
| TABELA 24 - Grupo 3. Placebo. Questionários | 118 |
| TABELA 25 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior (sup) inicial e final. Grupo 1. Óleo de linhaça (1g) | 118 |
| TABELA 26 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal (temp) inicial e final. Grupo 1. Óleo de linhaça (1g) | 119 |
| TABELA 27 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior (sup) inicial e final. Grupo 2. Óleo de linhaça (2g) | 120 |
| TABELA 28 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal (temp) inicial e final. Grupo 2. Óleo de linhaça (2g) | 121 |
| TABELA 29 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior inicial e final. Grupo 3. Placebo | 122 |
| TABELA 30 - Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal inicial e final. Grupo 3. Placebo | 123 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 1 - Boxplot para BUT inicial..... | 69 |
| GRÁFICO 2 - Boxplot para BUT final | 69 |
| GRÁFICO 3 - Diagrama de dispersão por grupo (BUT) | 70 |
| GRÁFICO 4 - Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo (BUT final) | 71 |
| GRÁFICO 5 - Boxplot para SCH inicial | 74 |
| GRÁFICO 6 - Boxplot para SCH final | 74 |
| GRÁFICO 7 - Diagrama de dispersão por grupo (SCH) | 75 |
| GRÁFICO 8 - Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo (teste de Schirmer) | 76 |
| GRÁFICO 9 - Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (teste de Schirmer) | 77 |
| GRÁFICO 10 - Boxplot para OSDI® inicial | 80 |
| GRÁFICO 11 - Boxplot para OSDI® final..... | 80 |
| GRÁFICO 12 - Diagrama de dispersão para OSDI® inicial versus OSDI® final..... | 81 |
| GRÁFICO 13 - Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo (questionário OSDI®) | 82 |
| GRÁFICO 14 - Resíduos versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas. OSDI® final | 83 |
| GRÁFICO 15 - Número de indivíduos por classe na Citologia de Impressão superior do olho direito | 86 |
| GRÁFICO 16 - Número de indivíduos por classe na Citologia de Impressão temporal do olho direito | 86 |
| GRÁFICO 17 - Resultado do teste de RBVB para olho direito por grupo | 88 |
| GRÁFICO 18 - Resultado do teste de RBVB para olho esquerdo por grupo | 89 |

| | |
|--|-----|
| GRÁFICO 19 - Probabilidade normal para o modelo completo (BUT) | 124 |
| GRÁFICO 20 - Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (BUT) | 124 |
| GRÁFICO 21 - Probabilidade normal (normal plot) para $BUT_f = \text{Grupos} + BUT_i$ | 125 |
| GRÁFICO 22 - Probabilidade normal para o modelo completo para o teste de Schirmer | 125 |
| GRÁFICO 23 - Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (teste de Schirmer) | 126 |
| GRÁFICO 24 - Probabilidade normal para o modelo completo (quest. OSDI®) | 126 |
| GRÁFICO 25 - Probabilidade normal para o modelo de retas paralelas (questionário OSDI®) | 127 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - Divisão clínica da conjuntiva | 5 |
| FIGURA 2 - Camadas da córnea | 6 |
| FIGURA 3 - Esquema da anatomia palpebral | 9 |
| FIGURA 4 - Esquema da drenagem lacrimal | 11 |
| FIGURA 5 - Modelo esquemático das camadas do filme lacrimal | 13 |
| FIGURA 6 - Sistema de Classificação e Diagnóstico para o olho seco (modificado de LEMP, M.A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. <i>Clao J</i> , 1995;21:221-32) | 19 |
| FIGURA 7 - Sistema de correlação entre diferentes TDOS | 26 |
| FIGURA 8 - Forma e dimensões do papel filtro utilizado na CI | 29 |
| FIGURA 9 - Papel filtro utilizado neste estudo (recortado e esterilizado) | 30 |
| FIGURA 10 - Coleta adequada (com <i>peeling</i>) de material para citologia de impressão conjuntival | 30 |
| FIGURA 11 - Papel filtro fixado dentro de tubo de ensaio, imediatamente após a coleta | 31 |
| FIGURA 12 - Papel filtro após a coloração, já fixado em lâmina | 31 |
| FIGURA 13 - Deformação articular em paciente portadora de AR encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, incluída neste estudo | 47 |
| FIGURA 14 - Tiras de Papel Filtro para o Teste de Schirmer I utilizadas neste estudo (Color Bar™ Schirmer Tear Test®, Eagle Vision, Memphis, EUA) | 49 |
| FIGURA 15 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida ao teste de Schirmer I .. | 49 |
| FIGURA 16 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida ao exame com o corante Rosa Bengala a 1% | 50 |

| | |
|--|---------|
| FIGURA 17 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida à coleta de material para o exame de Citologia de Impressão conjuntival | 51 |
| FIGURA 18 - Microscópio óptico (UNIFESP=EPM) | 51 |
| FIGURAS 19 a 28 - Amostras de Citologia de Impressão Conjuntival | 52 a 56 |
| FIGURA 29 - Cápsulas de óleo de linhaça -1g (esq.) e placebo (dir.) | 60 |

Período: Refere-se ao tempo em que as aferições foram realizadas.

População: É o conjunto de todos os elementos sob investigação.

Amostra: É um conjunto de alguns elementos de uma população.

Estatística: São funções de valores amostrais.

Estimativa: Valor oriundo do estimador a ser inferido para o parâmetro populacional.

Variável aleatória: Variáveis numéricas associadas a modelos probabilísticos.

Hipótese nula (H_0): É a hipótese sob a qual se deseja testar a veracidade.

Nível de significância: É a probabilidade de ocorrerem valores da estatística de teste mais extremos do que o observado, sob a hipótese de H_0 ser verdadeira.

P-value ou P-valor: É a probabilidade de encontrar valores desfavoráveis à hipótese nula.

Variância: É a distância média dos valores em relação à média.

Teste de Hipóteses: O objetivo do teste estatístico de hipóteses é fornecer ferramentas que nos permitam validar ou refutar uma hipótese (estatística) por meio dos resultados da amostra.

Teste unilateral: É o teste que considera como região crítica ou região de rejeição de H_0 , $\alpha\%$ a direita de uma curva normal.

Teste bilateral: É o teste que considera como região crítica ou região de rejeição de H_0 , $\alpha/2\%$ a direita de uma curva normal.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar se a utilização por via oral do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*), pode auxiliar no tratamento da ceratoconjuntivite seca (CCS) de portadores da Síndrome de Sjögren (SS).

MÉTODOS: Em estudo clínico randomizado, 38 pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de artrite reumatóide (AR) ou lupus (LES) associadas à CCS e SS, provenientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Amazonas, foram consecutivamente selecionadas. O diagnóstico de CCS foi baseado no exame clínico e em questionário para olho seco (*Ocular Surface Disease Index* – OSDI®), Teste I de Schirmer (SCH1), Tempo de Quebra do Filme Lacrimal com fluoresceína (BUT) e instilação do corante Rosa Bengala a 1%, com intensidade da impregnação da superfície ocular quantificada pela escala de Van Bijsterveld (RBVB). Todas as pacientes tiveram a inflamação da superfície conjuntival avaliada e quantificada por interpretação de exame de Citologia de Impressão conjuntival (CI) antes do início e ao final do estudo. As pacientes foram divididas em três grupos: Grupo I (n=13), Grupo II (n=12) e Grupo III (n=13). O Grupo I recebeu cápsulas com dose final de 1g/dia de óleo de linhaça (OL), o Grupo II recebeu cápsulas com dose final de 2g/dia de OL e o Grupo III – controle – recebeu cápsulas com placebo, por 180 dias.

RESULTADOS: Comparando os resultados no início e no final do tratamento, foram verificadas mudanças estatisticamente significantes ($p < 0.05$) nos sintomas medidos pelo OSDI®, na inflamação da superfície ocular quantificada pela CI e nos testes SCH1 e BUT nos Grupos I e II, quando comparados ao Grupo-controle.

CONCLUSÃO: Terapia oral com OL, em cápsulas na dose de 1 ou 2g/dia, reduz a inflamação da superfície ocular e melhora os sintomas de olho seco em pacientes portadores da SS. Estudos de longo prazo são necessários para confirmar o papel desta terapia como auxiliar no tratamento da CCS de portadores da SS.

DESCRIPTORIOS: ceratoconjuntivite seca, ceratite, óleo de linhaça, inflamação, Síndrome de Sjögren.

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate if oral flaxseed oil (*Linum usitatissimum*), may help keratoconjunctivitis sicca's (KKS) treatment in Sjögren's Syndrome (SS) patients.

METHODS: In a randomized clinical trial, 38 female patients with rheumatoid arthritis (AR) or lupus (LES) associated with KKS and SS were consecutively selected from patients of Reumatology's Department of the Amazonas University Hospital. KKS diagnosis was based on clinical examination and in a dry eye symptoms survey score questionnaire (Ocular Surface Disease Index – OSDI®), Schirmer-I tests (SCH1), fluorescein break-up time (BUT), 1% Rose Bengal staining of ocular surface measured by Van Bijsterveld scale (RBVB). All patients had ocular surface inflammation evaluated and quantified by conjunctival impression cytology (CI), before and after the study. The subjects were divided into three groups with 13 (Group I), 12 (Group II) and 13 (Group III) patients. Group I received flaxseed oil (OL) capsules with a final 1g/day dosis, Group II OL capsules with a final 2g/day dosis and Group III – controls – placebo, for 180 days.

RESULTS: Comparing the results at the beginning and at the end of the treatment, statistically significant changes ($p < 0.05$) in symptoms (OSDI®), ocular surface inflammation (CI), SCH1 and BUT occurred in Groups I e II when compared to controls.

CONCLUSIONS: Therapy with oral OL capsules 1 or 2 g/day reduces ocular surface inflammation and ameliorates the symptoms of KKS in SS patients. Long-term studies are needed to confirm the role of this therapy for KKS in SS.

KEY WORDS: keratoconjunctivitis sicca, keratitis, flaxseed oil, inflammation, Sjögren's Syndrome.

RÉSUMÉ

OBJECTIF: évaluer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation par voie orale, de l'huile de linette (*Linum usitatissimum*), comme auxiliaire dans le traitement de la sécheresse oculaire (CCS) des porteurs de la Syndrome de Sjögren (SS).

MÉTHODES: dans un essai clinique randomisé, 37 patients du sexe féminin avec un diagnostic de l'arthrite rhumatoïde (AR) ou le lupus (LES) associé à la CCS et à la SS venus de l'ambulatorio de Rhumatologie de l'Hôpital Universitaire de l'Université Fédérale de l'Amazonas ont été consécutivement sélectionnés. Le diagnostic de CCS s'est basé sur un questionnaire adapté et survey score pour l'oeil sec (Ocular Surface Disease Index – OSDI®), Test I de Schirmer (SCH), Temps de Brisé de la Pellicule Lacrymale avec fluorescéine (BUT) et installation du colorant rose Bengale à 1% avec intensité de l'imprégnation de la surface oculaire quantifiée par l'échelle de van Bijsterveld (RBVB). Tous les patients ont eu l'inflammation de la surface conjonctivale évaluée et quantifiée par l'interprétation de l'examen de Cytologie d'Impression Conjonctivale (CI) avant l'étude et à la fin de l'étude. Les patients ont été aléatoirement divisés en trois groupes. Groupe I (n=12), groupe II (n=12) et groupe III (n=13). Le groupe I a reçu des cachets en contenant une dose finale de 1 g/ jour de l'huile de linette (OL), le groupe II a reçu des cachets en contenant une dose finale de 2 g/ jour de OL et le groupe contrôle a reçu des cachets en contenant du placebo, pendant 180 jours.

RÉSULTATS: des changements statistiquement significatifs ($p < 0.05$) dans les symptômes mesurés par le OSDI®, dans l'inflammation de la surface oculaire quantifiée par le CI et dans les tests SCH et BUT sont arrivés dans les groupes I et II, quand ils ont été comparés au groupe contrôle.

CONCLUSIONS: la thérapie orale avec OL en cachets dans la dose de 1 ou 2 g/ jour réduit l'inflammation de la surface oculaire et améliore les symptômes de l'oil sec chez les patients porteurs de la SS. Des études à long terme sont nécessaires pour confirmer le rôle de cette thérapie auxiliaire du traitement de la CCS.

MOTS-CLÉS: Keratoconjunctivitis sicca, kératites, huile de linette, inflammation, Syndrome de Sjögren, .

1 - INTRODUÇÃO

A superfície ocular é recoberta e lubrificada por uma camada líquida conhecida como "filme lacrimal" (FREITAS *et al.*, 2002). O FL tem como funções: evitar que o olho resseque; evitar danos às células epiteliais com a consequente formação de cicatrizes; lubrificar a superfície ocular e assegurar um piscar confortável; nutrir o epitélio corneal; realizar o transporte de oxigênio e a remoção do dióxido de carbono da córnea e da conjuntiva (HOLLY, 1973; HOLLY & LEMP, 1977; MURUBE, 1997; BARBOSA & LIMA, 1999; GOMES *et al.*, 1999; BRON, 2001); proteger, limpar e defender o olho contra infecções, diluir e eliminar partículas estranhas; atuar com alguma capacidade antibacteriana e antiviral; tornar a superfície ocular clara, lisa e uniforme, eliminando pequenas irregularidades (ARAGONA *et al.*, 2002); e, por último, atuar neutralizando o pH das substâncias, tornando possível a instilação no olho de substâncias com diferentes características (BANDEEN ROCHE & MUÑOZ, 1997).

1.1 DEFICIÊNCIA LACRIMAL E SÍNDROME DE SJÖGREN

A lágrima é produzida ininterruptamente e tem a função de lubrificar e nutrir a superfície ocular. Aproximadamente, 99% do conteúdo lacrimal são provenientes das glândulas lacrimais principais, localizadas, uma de cada lado, na órbita temporal superior, imediatamente acima do bulbo ocular (FREITAS *et al.*, 2002). O restante da lágrima provém das glândulas lacrimais acessórias localizadas na conjuntiva ocular. A deficiência lacrimal não é decorrente apenas diretamente de disfunção das glândulas lacrimais principais ou acessórias e pode, indiretamente, ocorrer como consequência da disfunção conjuntival por alteração na produção

da mucina pelas células caliciformes conjuntivais. A mucina é vital para a absorção da lágrima pela superfície corneana e da própria conjuntiva. A disfunção lacrimal de qualquer origem pode desencadear problemas oculares sérios e constituir-se em uma real ameaça à função visual, quadro que leva o nome genérico de "síndrome do olho seco", "olho seco" (OS), ou "ceratoconjuntivite seca" (CCS). O quadro de deficiência lacrimal associado a ressecamento oral, por deficiência das glândulas produtoras de saliva, e a alterações de cunho reumatológico, caracteriza a "Síndrome de Sjögren" (SS) (AGUILAR *et al.*, 1991; DANIELS, 1996).

1.2 IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE ANATÔMICA E FISIOLÓGICA DA SUPERFÍCIE OCULAR

Do perfeito estado fisiológico da superfície ocular, notadamente da córnea e da conjuntiva, depende, em última análise, a boa qualidade da captação dos raios luminosos pelo sistema retina-nervo óptico. A camada de lágrima, que se espalha, de maneira fisiológica, sobre a superfície corneana é tão intrinsecamente ligada a esse tecido ocular, que há quem a considere a "camada corneana mais externa" (COPE *et al.*, 1986). Qualquer disfunção que resulte em distúrbio anatomofisiológico da superfície ocular pode comprometer, de forma significativa, a captação, pelos fotorreceptores, das imagens oriundas dos raios luminosos que eventualmente atravessam a superfície corneana, gerando, em casos extremos, uma importante disfunção visual (FREITAS *et al.*, 2002).

1.3 ANATOMIA E FIOLOGIA DAS GLÂNDULAS LACRIMAIS PRINCIPAIS

As glândulas lacrimais principais, em número de duas, situam-se, uma de cada lado, na porção superior da reborda orbitária externa. A lágrima secretada pelas glândulas lacrimais principais junta-se àquela secretada pelas glândulas lacrimais acessórias conjuntivais antes de atingir a superfície ocular. Um indivíduo normal, ao atingir 70 anos de idade, terá secretado em torno de 40 litros de lágrima para cada olho (LEMP & WOLFLEY, 1992). Uma quantidade variável do componente aquoso do FL perde-se pela evaporação, o que está relacionado ao tamanho da fenda palpebral, à velocidade do pestanejar e a influências ambientais, como temperatura e umidade. O restante da lágrima escoia pelos canalículos

superior (aproximadamente, 70% do total) e inferior, por mecanismo de sucção criado por pressão negativa gerada após o ato de piscar, quando o músculo orbicular pré-tarsal comprime a ampola lacrimal, encurta os canálculos horizontais e move medialmente os pontos lacrimais (LEMP & WOLFLEY, 1992).

1.4 ANATOMIA E FISILOGIA DA CONJUNTIVA

A conjuntiva é a membrana mucosa que reveste a porção anterior do bulbo ocular e é lubrificada pela lágrima (proveniente das glândulas lacrimais principais e acessórias). A exposição crônica da conjuntiva pode levar à sua queratinização (situação em que essa camada perde o seu aspecto mucoso e fica histologicamente "semelhante" à pele). Histologicamente, a conjuntiva é composta de epitélio e estroma (GIPSON, 1994).

1.4.1 *Epitélio Conjuntival*

O epitélio conjuntival possui de 2 a 5 camadas de células; camada de células basais (de forma cuboidal) e camada de células superficiais (de forma poliédrica e plana) (KANSKI *et al.*, 2004).

1.4.2 *Estroma Conjuntival*

O estroma conjuntival constitui-se de um tecido conjuntivo ricamente vascularizado e separado do epitélio por uma membrana basal. Possui uma camada superficial na qual se localizam as glândulas adenoidais (quando há inflamação, formam-se folículos linfóides nessa região, o que não ocorre nos RNs, pois não há tecido linfóide até os três meses de idade) e uma camada mais profunda, onde se encontra a chamada placa tarsal (cartilagem) (GIPSON, 1994).

1.4.3 *Glândulas Conjuntivais*

A conjuntiva apresenta na sua estrutura histológica glândulas que exercem diferentes funções e se localizam em diferentes pontos dessa membrana mucosa (GOMES & PIRES, 2002).

1.4.3.1 Glândulas Lacrimais Acessórias

As glândulas lacrimais acessórias (de Krause e Wolfring) produzem, aproximadamente, 1% da lágrima e estão localizadas no estroma conjuntival (GIPSON, 1994).

1.4.3.2 Secretores Conjuntivais de Mucina

Os secretores conjuntivais de mucina estão localizados no epitélio conjuntival. Eles são as células caliciformes, as criptas de Henle e as glândulas de Manz. As doenças destrutivas da conjuntiva, como o penfigóide cicatricial ocular, alteram os secretores conjuntivais de mucina. As doenças conjuntivais inflamatórias crônicas podem estar associadas a um aumento do número de células caliciformes. A presença da mucina é de fundamental importância para a composição das camadas do FL. É a mucina que torna a superfície ocular, notadamente a corneana, que é essencialmente hidrofóbica, em uma superfície hidrofílica, o que possibilita a absorção dos nutrientes da lágrima pelas células do epitélio da córnea e da conjuntiva do bulbo ocular (DARTT, 2003).

1.4.4 *Divisão Clínica da Conjuntiva*

A conjuntiva pode ser dividida clinicamente em conjuntiva palpebral, conjuntiva forniceal e conjuntiva bulbar (Figura 1) (KANSKI *et al.*, 2004).

1.4.4.1 Conjuntiva Palpebral

Localiza-se imediatamente após a junção muco-cutânea e está firmemente aderida à placa tarsal (BARBOSA & LIMA, 1999).

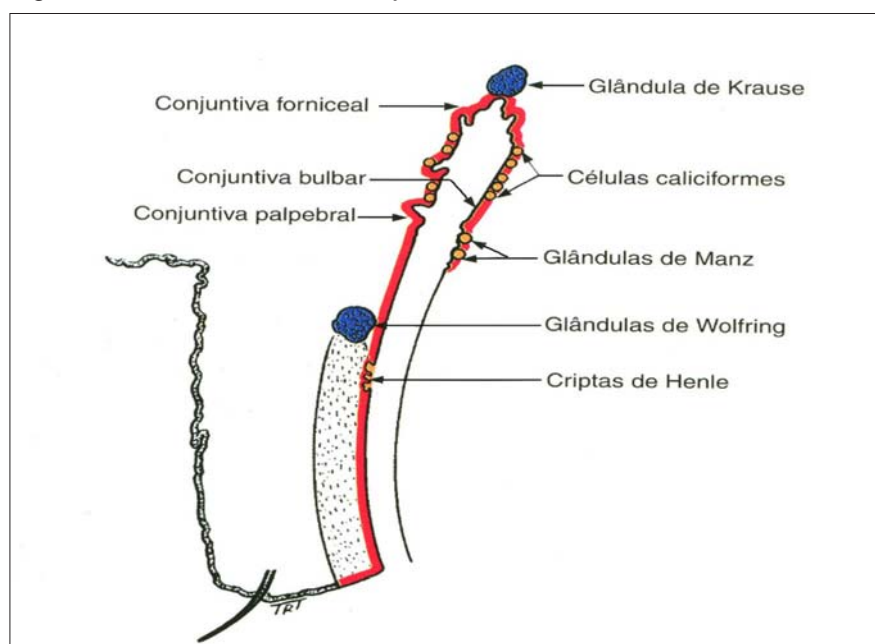
1.4.4.2 Conjuntiva Forniceal

Situa-se na transição entre a conjuntiva palpebral e a conjuntiva bulbar. É extensa e frouxa, dobrando-se em pregas. Edemacia-se com facilidade (KANSKI *et al.*, 2004).

1.4.4.3 Conjuntiva Bulbar

Trata-se da conjuntiva que recobre a porção exposta da esclera anterior. Seu estroma é frouxamente aderido à subjacente cápsula de Tenon, membrana que está situada entre a conjuntiva bulbar e a esclera, exceto junto ao "limbo", onde está firmemente aderido (BARBOSA & LIMA, 1999; KANSKI *et al.*, 2004).

Figura 1 - Divisão clínica da conjuntiva.



Fonte: KANSKI (2004).

1.5 ANATOMIA E FISILOGIA DA CÓRNEA

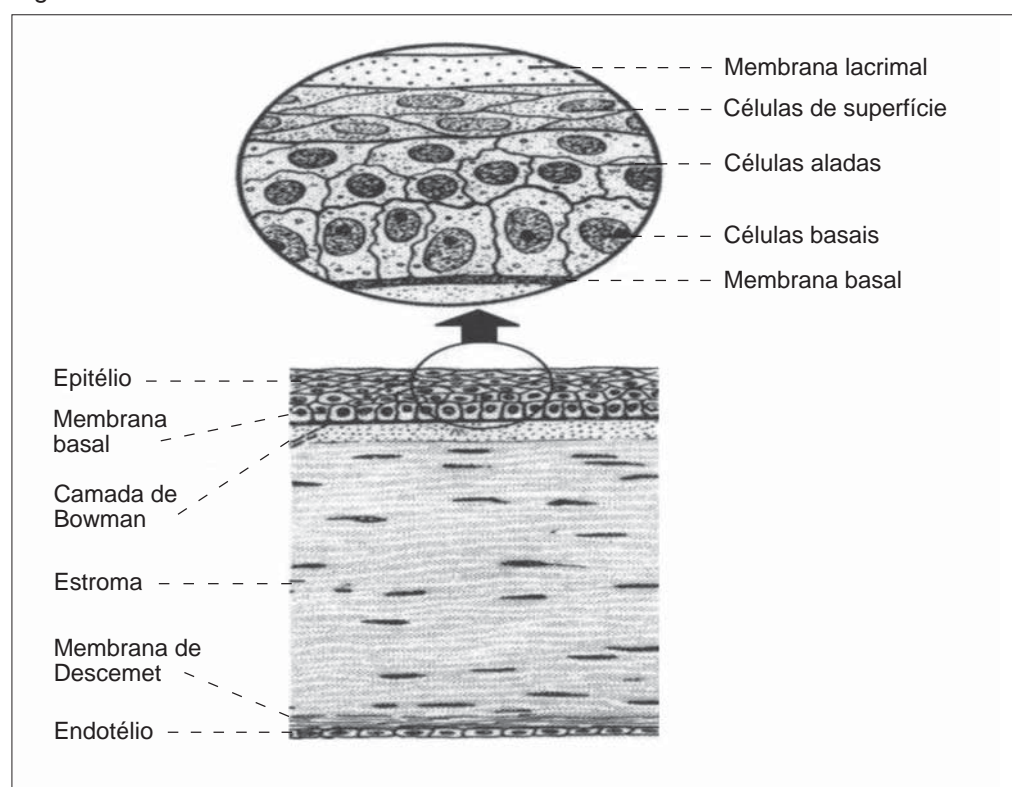
A córnea é uma membrana transparente em forma de cúpula, avascular e ricamente innervada por plexos nervosos subepiteliais e estromais. Apresenta, aproximadamente, 0.5 mm de espessura na sua região central e é formada por microfibrilas de colágeno uniformemente orientadas. Seu edema pode levar a uma baixa da visão, com o aparecimento de halos em volta de fontes de luz. Sua transparência e a manutenção de sua estrutura fisiológica são de suma importância para a visão. É o relativo estado de desidratação controlada, ou "deturgescência", que mantém a transparência corneana. Esse estado é essencialmente mantido não só pelo equilíbrio no funcionamento da camada mais interna da córnea (endotélio), que regula a entrada do humor aquoso no estroma, mas também pela integridade da camada corneana mais superficial (epitélio). A qualidade e a

quantidade ideais de lágrima, por sua vez, são essenciais para a manutenção da integridade fisiológica da superfície ocular, visto que a nutrição dessa camada mais superficial da córnea é de responsabilidade do FL. As desordens do filme lacrimal podem resultar em prejuízo para a visão, a curto, médio e longo prazos, por alteração da anatomofisiologia da superfície ocular (da córnea, essencialmente, e da conjuntiva) (GOMES & PIRES, 2002).

1.5.1 Camadas da Córnea

A córnea possui cinco camadas: epitélio (camada mais superficial em contato direto com a lágrima), camada de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio (Figura 2). Uma sexta camada, a membrana basal do epitélio (situada entre este e a camada de Bowman) também é considerada por alguns autores. A película de lágrima, formada pelo FL, que recobre a superfície da córnea, é muito importante para seu perfeito funcionamento como um dos meios transparentes do olho, motivo pelo qual é considerada por muitos como mais uma "camada" corneana (DILLY, 1985; KLYCE & BEUERMAN, 1998).

Figura 2 - Camadas da córnea.



Fonte: KANSKI (2004).

1.5.1.1 Epitélio e Membrana Basal

O epitélio da córnea é constituído por uma única camada de células basais (colunares), fixadas por hemidesmossomas à membrana basal epitelial (DANIELS et al., 2001), duas a três camadas de células aladas e duas camadas de células superficiais (finas e alongadas), ligadas por pontes e com microvilosidades, que facilitam a absorção da mucina (DILLY, 1985). O epitélio corneano sofre um intenso e constante processo de renovação celular (as células jovens, mais basais, vão empurrando as células mais antigas, superficiais que descamam e são eliminadas no FL) (HUANG & TSENG, 1991).

1.5.1.2 Camada de Bowman

Trata-se de camada acelular, fina e sem poder de recuperação (quando atingida, não se recupera); pode ser considerada a camada mais superficial do estroma corneano (GIPSON, 1994).

1.5.1.3 Estroma

O estroma é a camada mais espessa (90% da espessura) da córnea, constituída de fibroblastos produtores de colágeno (ceratócitos) e de fibrilas de colágeno (GIPSON, 1994).

1.5.1.4 Membrana de Descemet

Caracterizada por fina camada em forma de "treliça" de fibrilas de colágeno, a membrana de Descemet é relativamente resistente, extremamente elástica e considerada uma "excrescência" do endotélio (KLYCE & BEUERMAN, 1998).

1.5.1.5 Endotélio

Constitui-se de uma camada única de células hexagonais, com papel vital na manutenção da transparência corneana. A integridade quantitativa e qualitativa dessa camada de células é vital para o equilíbrio da hidratação corneana,

pois é a camada diretamente responsável pela "deturgescência" corneana. O endotélio permanece durante toda a vida sem se renovar. Ao nascimento, uma pessoa normal tem, aproximadamente, 4.000 células/mm² no endotélio; o adulto normal pode ter 2.000; o idoso, 1.000. Considera-se que o limite para a manutenção da fisiologia e da transparência corneana seja de, aproximadamente, 700 células por mm². Com o passar dos anos, as outras células do endotélio vão espalhando-se para preencher o espaço das células mortas. A integridade funcional do endotélio corneano pode ser avaliada in vivo por meio de um exame conhecido como "microscopia especular da córnea", que serve para efetuar a contagem de células endoteliais, para avaliar sua forma e a presença de anomalias que podem sugerir seu desgaste (KAUFMAN *et al.*, 1989).

1.6 FISILOGIA PALPEBRAL

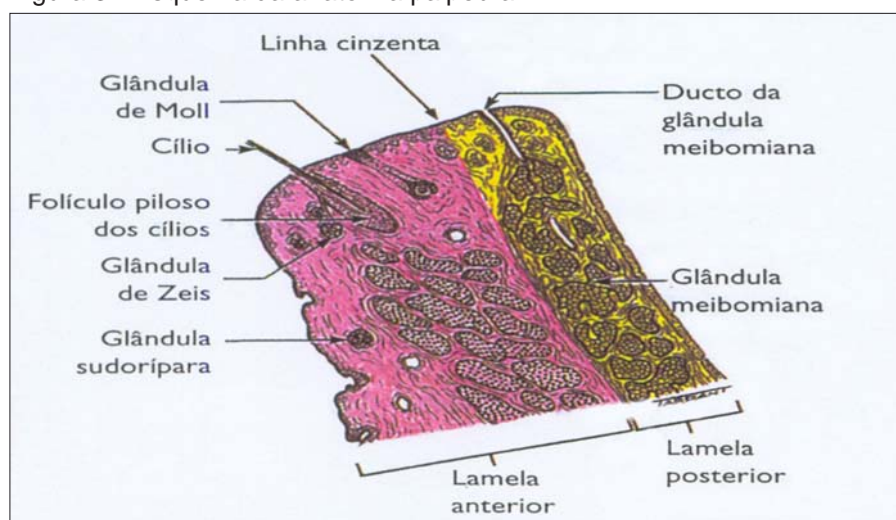
O funcionamento normal das pálpebras é de fundamental importância para córnea e conjuntiva, pois de sua integridade depende, em última análise, a manutenção da fisiologia da superfície externa ocular. As alterações no tônus muscular palpebral aumentam a exposição, o que acentua o ressecamento da superfície ocular em razão de uma maior evaporação do FL. A diminuição da potência muscular, por sua vez, pode resultar em dificuldade para "espalhar" uniformemente o FL sobre a superfície ocular, também dificultando a eliminação de seus resíduos pelo mecanismo de escoamento lacrimal via canal lácrimo-nasal. As alterações na estrutura palpebral (Figura 3), resultantes de agressões (traumas, cirurgias, inflamações crônicas e blefarites), também podem produzir ou agravar quadros de CCS. Uma valiação minuciosa da fisiologia palpebral é, portanto, essencial no exame do paciente portador ou suspeito de apresentar quadro de CCS (KANSKI *et al.*, 2004).

1.6.1 *Elevador e Elementos Retratores Palpebrais*

Entre a pele e a conjuntiva, está a placa tarsal, formada por tecido cartilaginoso. Os músculos levantadores da pálpebra superior são: músculo levantador (III par craniano) e músculo de Müller (inervação simpática). Os

músculos retratores da pálpebra superior são: músculo társico inferior (inervação simpática) e fáscia do músculo reto inferior. O septo orbitário separa as pálpebras do conteúdo das órbitas. A estabilidade palpebral depende da integridade das inserções periosteais dos tendões palpebrais e laterais. As patologias palpebrais, como a ptose (queda da pálpebra superior), o entrópio (pálpebra virada para dentro) e o ectrópio (pálpebra virada para fora), que, normalmente, ocorrem na pálpebra inferior, e o lagoftalmo (fechamento incompleto da pálpebra) podem gerar ou agravar quadro de CCS/OS (LEMP & WOLFLEY, 1992).

Figura 3 - Esquema da anatomia palpebral.



Fonte: KANSKI (2004).

1.6.2 Glândulas Palpebrais

No interior das pálpebras, há glândulas sebáceas especiais, que drenam seu conteúdo nas margens palpebrais, ajudam a compor o FL e formam sua camada lipídica, que prevalece na porção mais externa do FL e ajuda a diminuir a evaporação lacrimal. Essas glândulas são conhecidas como glândulas de Zeis e glândulas de Meibômius. Existiriam, ainda, nas pálpebras, glândulas sudoríparas modificadas, chamadas glândulas de Moll, cuja função é questionada, e não é exatamente conhecida (STOECKELHUBER *et al.*, 2003). O processo inflamatório ou infeccioso agudo oriundo da glândula meibomiana chama-se hordéolo (terçol) e o inflamatório crônico e focal oriundo de glândula meibomiana chama-se calázio. É muito comum a inflamação das bordas palpebrais, conhecida por blefarite, que pode ser puramente seborréica (semelhante à caspa) ou mista (acompanhada de

infecção estafilocócica). A blefarite, por produzir desestabilidade da camada lipídica do FL, contribui para gerar ou agravar quadro de CCS (LEMP & WOLFLEY, 1992) (Figura 3).

1.7 ESCOAMENTO LACRIMAL

Após lubrificar a superfície ocular, nutrir e recolher restos celulares e outros elementos, o resíduo do FL é eliminado pelos pontos lacrimais, localizados no canto medial de cada pálpebra (quatro no total, dois superiores e dois inferiores). Aproximadamente, 70% da drenagem lacrimal ocorrem pelo canalículo inferior (KANSKI *et al.*, 2004).

O sistema de escoamento lacrimal é composto por ampolas ou canalículos verticais (2mm), canalículos horizontais (8mm), que, em 90% dos casos, se fundem (o superior e o inferior) e formam o canalículo comum, que se abre na parede lateral do saco lacrimal. Nos 10% restantes, cada canalículo se abre separadamente no saco lacrimal.

Uma pequena estrutura mucosa chamada válvula de Rosenmüller recobre a entrada do canalículo comum para evitar o refluxo da lágrima do saco para o canalículo.

O saco lacrimal (10mm) está localizado na fossa lacrimal entre as cristas anterior e posterior. O osso lacrimal e o processo frontal da maxila separam o saco lacrimal do meato médio da cavidade nasal.

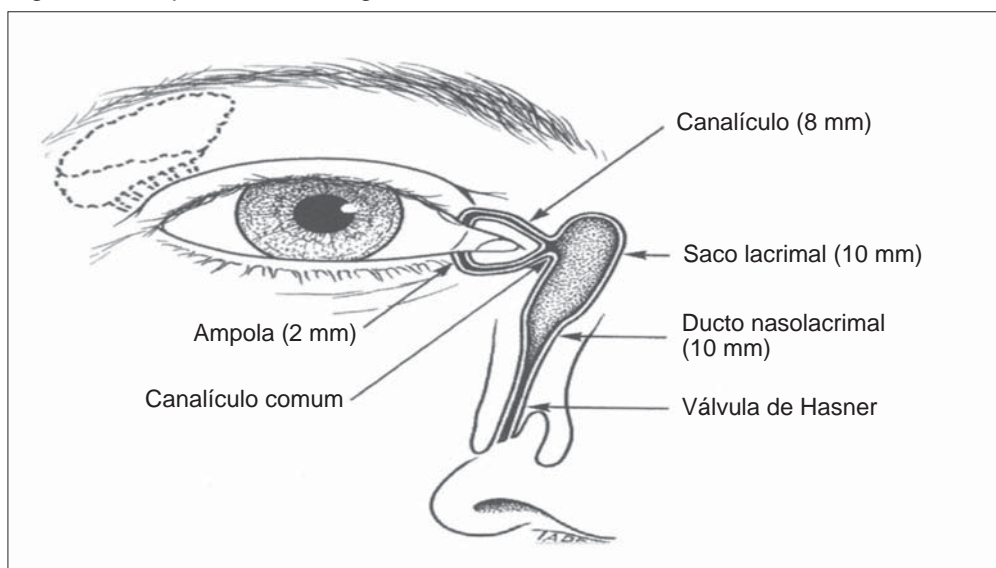
O ducto lácrimo-nasal (12mm) é a continuação do saco lacrimal e abre-se no meato nasal inferior, lateralmente e abaixo da concha nasal inferior. Sua abertura nasal é parcialmente coberta por uma dobra mucosa chamada válvula de Hasner. A lágrima é eliminada pelos pontos lacrimais pelo mecanismo de "bomba", provocado a cada piscar pela diferença de pressão entre o saco lacrimal e o lago lacrimal, que se forma na borda palpebral próximo ao canalículo (LEMP & WOLFLEY, 1992) (Figura 4).

1.8 LACRIMEJAMENTO E EPÍFORA

O lacrimejamento é um processo ativo que ocorre por hiperprodução lacrimal reflexa secundária ao estímulo do V (quinto) par craniano (nervo trigêmeo),

que acontece, por exemplo, após trauma à superfície ocular. O seu tratamento é geralmente clínico. A epífora é um processo passivo que ocorre após a obstrução mecânica da drenagem lacrimal, como nos processos obstrutivos crônicos dos pontos ou canalículos lacrimais, que podem ser decorrentes de inflamação de longa duração da superfície ocular, como nos quadros prolongados de CCS. Seu tratamento pode ser clínico ou cirúrgico. A epífora também pode ocorrer por falha da "bomba lacrimal" secundária à flacidez da pálpebra inferior ou ao enfraquecimento do músculo orbicular. Nesse caso, o tratamento cirúrgico pode ser necessário (KANSKI *et al.*, 2004).

Figura 4 - Esquema da drenagem lacrimal.



Fonte: KANSKI (2004).

1.9 O FILME LACRIMAL

Como uma resposta evolutiva à sua vida não-aquática, o ser humano desenvolveu um "filme lacrimal" pré-ocular estrutural e bioquimicamente complexo, estabilizado por fatores composicionais e hidrodinâmicos (DUKE-ELDER, 1977). O FL foi descrito por Wolff, em 1946. Sua estrutura é composta por três camadas: uma superficial lipídica (NORM, 1969; FRANCK, 1991), uma intermediária aquosa e uma interna de mucina (GILBARD, 1979).

Recentemente, o FL passou a ser descrito como composto por apenas duas camadas: a camada lipídica externa e a camada gel-aquosa, que está em contato direto com a superfície epitelial e apresenta uma porção mais densa

internamente e uma intermediária mais fluida (JORDAN & BAUM, 1980). Há quem considere a superfície das células do epitélio corneano como parte integrante do filme lacrimal (SULLIVAN, 1994; MURILLO-LOPEZ & PFLUGFELDER, 1997; NISHIWAKI-DANTAS, 1999; MOSS *et al.*, 2000). Segundo Nishiwaki-Dantas (1999), o FL é composto por 99,78% de porção aquosa, 0,2% de porção mucinosa e 0,02% de porção lipídica.

O FL é mecanicamente espalhado pela superfície ocular por um mecanismo de fechamento e abertura palpebral (pisar) neurologicamente controlado (KORB *et al.*, 1994). Também por esse mecanismo, a lágrima "usada" é removida da superfície ocular e drenada via ductos lacrimonasais até o nariz (FEENSTRA & TSENG, 1992; NAKAMORI *et al.*, 1997).

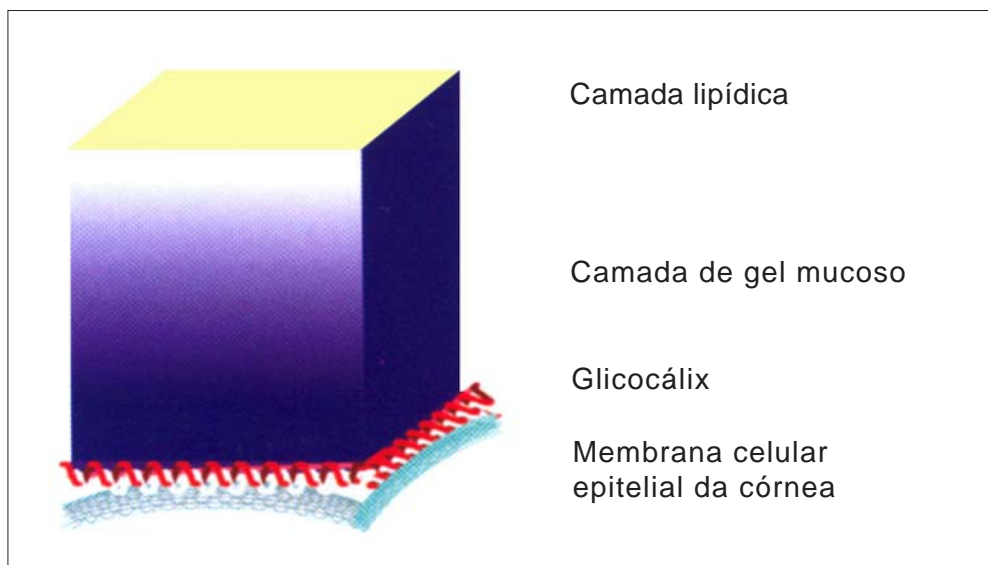
A estabilidade do FL pode ser ameaçada por grande número de desordens oculares que afetam o volume, a composição ou os fatores hidrodinâmicos a eles relacionados (GILBARD *et al.*, 1988). A instabilidade do FL é a marca principal dos variados estados de olho seco. Pacientes com instabilidade moderada do FL podem apresentar uma perturbadora irritação ocular. Os pacientes com instabilidade severa do FL, associada à redução marcante do componente aquoso, como na Síndrome de Sjögren (SS), apresentam invariavelmente uma irritação ocular constante e desabilitante, podem desenvolver epiteliopatias oculares de superfície e ulceração corneana estéril ou microbiana e constituir uma séria ameaça à função visual (SATO *et al.*, 1992; TSUBOTA *et al.*, 1999; SULLIVAN *et al.*, 1999).

1.10 COMPONENTES DO FILME LACRIMAL

Segundo Lemp *et al.* (1992), o volume do FL distribuído na superfície ocular está entre 5 e 10 μl e é normalmente substituído na velocidade de 1-2 $\mu\text{l}/\text{min}$. A espessura do FL é motivo de controvérsia: os valores entre 7 e 45 μl foram apontados como normais. Estudos recentes em modelo animal evidenciaram que a subdivisão do FL em três camadas (lipídica, aquosa e mucinosa) deve ser revista e é provável que uma estrutura com uma camada lipídica externa e uma camada interna mais espessa com muco diluído, que se vai concentrando em direção ao

epitélio corneano, seja talvez a mais exata. Com base nessa constatação, não existe uma camada aquosa intermediária delimitada como se acreditava anteriormente (CHEN *et al.*, 1997) (Figura 5).

Figura 5 - Modelo esquemático das camadas do filme lacrimal.



Fonte: GOMES & ALVES (2006)

No FL, estão presentes ainda glicose, lactato, uréia e alguns hormônios, como insulina, prolactina e hormônio tireoidiano, além de retinol (vitamina A) e diversos eletrólitos como Na⁺, K⁺, Ca⁺, Mg⁺, Cl⁻ e HCO₃⁻; o pH está em torno de 7,45 e a temperatura entre 30 e 35°C, reduzindo cerca de 1° C ao abrir as pálpebras (Quadro 1).

1.10.1 Camada de Mucina

A camada de mucina é proveniente das glândulas conjuntivais produtoras de mucina. O componente mucinoso é produzido pelas células caliciformes e por pequenas invaginações epiteliais chamadas criptas de Henle (FREITAS *et al.*, 2002). As células caliciformes – ou globosas – situam-se no epitélio conjuntival, afastadas do limbo esclero-corneano e estão em maior quantidade na conjuntiva bulbar nasal e no fundo de saco inferior. A chamada camada gel aquosa é, assim, formada por uma combinação de substâncias excretadas pelas células caliciformes, pelas glândulas lacrimais (principal e acessórias), por sais diluídos, por minerais e por materiais orgânicos dissolvidos (HOLLY, 1973; HOLLY & LEMP,

1977; BARBOSA & LIMA, 1999; FREITAS *et al.*, 2002). Há na sua porção mais interna, em contato com a superfície ocular, uma camada de mucina, mais espessa, firmemente aderida às células epiteliais da córnea e conjuntiva, formando uma base estável para a lágrima (HOLLY, 1980). A partir dessa base, o gel vai tornando-se mais fluido, facilita a hidratação da córnea e agiliza a eliminação de substâncias adversas. Dos seis tipos de mucinas identificados, cinco se encontram na superfície ocular: MUC5AC (células mucosecretoras da conjuntiva), MUC1 e 4 (células escamosas estratificadas), além de MUC 2 e 7 (origem não-identificada) (DARTT, 2003). A interface entre o epitélio corneano e o filme lacrimal é uma região de transição e de contato entre duas superfícies totalmente distintas, que passam a formar uma unidade anatômica estrutural e funcional de importância vital para a superfície ocular com base na combinação dessas mucinas com o glicocálix. Nesse ambiente, a mucina e o glicocálix desempenham um papel fundamental na interação com os receptores epiteliais celulares. O glicocálix estende-se sobre as microvilosidades das células epiteliais e sobre ele está a camada de mucina (ABELSON, 2003). O glicocálix atua como surfactante, transformando a superfície da córnea de hidrófoba em hidrófila (DARTT, 2003). Essa propriedade está ligada à capacidade do glicocálix de produzir o "ancoramento" das mucinas às células epiteliais, da camada mucosa à camada lipídica e de todas essas estruturas à camada aquosa do FL (GOMES & ALVES, 2006).

A produção de mucina é estimulada diretamente por agentes parassimpaticomiméticos e simpaticomiméticos, que agem, respectivamente, em receptores muscarínicos e β -adrenérgicos presentes na parede das células (DARTT, 2003). A histamina e as prostaglandinas regulam a secreção de mucina (LEMP & WOLFLEY, 1992).

1.10.2 *Camada Aquosa*

A camada aquosa representa a maior porção do "filme lacrimal" e é proveniente das glândulas lacrimais principais e acessórias. O componente aquoso é proveniente, sobretudo, da glândula lacrimal principal, localizada na fossa lacrimal e no quadrante súpero-temporal da órbita (DOHLMAN *et al.*, 1970; HOLLY, 1980; LAMBERTS, 1994). A glândula lacrimal principal tem forma ovalada e é histo-

logicamente formada por células excretoras exócrinas, formadoras das glândulas acinares, que convergem para um ducto ou canalículo central. Sua inervação é feita por meio de componentes inter-relacionados: reflexo, simpático e parassimpático. As glândulas lacrimais acessórias de Krause (localizadas nos fórnices conjuntivais, principalmente o superior) e de Wolfring (localizadas acima da borda superior do tarso) são responsáveis pelo fluxo basal contínuo de lágrima, também conhecido como lacrimejamento basal (NISHIWAKI-DANTAS, 1999; FREITAS *et al.*, 2002). A glândula lacrimal principal é a responsável pela produção do maior volume de lacrimejamento basal (MURUBE, 1997; FREITAS *et al.*, 2002).

1.10.3 Camada Lipídica

A camada lipídica é proveniente das glândulas de Meibômius e de Zeis. O componente lipídico superficial do FL é proveniente primariamente das glândulas de Meibômius, que são glândulas holócrinas (sob influência de fatores hormonais, neurais e físicos). Essas glândulas estão localizadas nas pálpebras superiores e inferiores, em número de 25 a 30 na pálpebra superior e uma quantidade um pouco menor na pálpebra inferior (KORB *et al.*, 1994; NELSON, 1994; BANDEEN-ROCHE, 1995). O componente lipídico é composto por ésteres, trigliceróis, esteróis livres, ácidos graxos e uma camada hidrofóbica, que impede a evaporação da camada gel-aquosa adjacente (McCULLEY & SCIALIS, 1997; van HAERINGEN, 1981).

Quadro 1 - Composição do Filme Lacrimal.

| | |
|--------------------------------|--|
| Água: | aproximadamente 99% da massa |
| Proteínas: | Albumina, lisozima, lactoferrina, beta-lisina, transferrina, ceruloplasmina |
| Imunoglobulinas: | IgA, IgM, IgG, IgE |
| Mucinas: | MUC 1, MUC 4, MUC 5AC, MUC 7 e MUC 8 |
| Fatores de crescimento: | EGF, FGF, HGF, KGF, TGF- β |
| Citocinas: | IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α |
| Lípides: | Ésteres de ácidos graxos, ésteres de colesterol, ácidos graxos, triacilgliceróis, colesterol e outros |
| Eletrólitos: | Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺ , Mg ⁺ , Cl ⁻ e HCO ₃ ⁻ |
| Outros: | Retinol, prolactina, glicose uréia e lactato |

Fonte: GOMES & ALVES (2006).

1.11 A SÍNDROME DO OLHO SECO (CERATOCONJUNTIVITE SECA) / DEFICIÊNCIA LACRIMAL

A irritação ocular causada por instabilidade do FL, a deficiência lacrimal ou simplesmente o "olho seco" podem ser definidos de forma simplificada como um "desajuste deficitário entre a qualidade ou a composição da lágrima e as necessidades da superfície ocular" (FREITAS *et al.*, 2002). Também podem ser definidos como uma desordem do FL por deficiência de lágrima ou pela evaporação excessiva que causa dano à superfície ocular, associando-se a sintomas de desconforto ocular (LEMP, 1995). É uma das doenças mais comuns da prática oftalmológica (MURUBE, 1997; NISHIWAKI-DANTAS, 1999; FREITAS *et al.*, 2002) e que mais frustram oftalmologistas e pacientes, pois as terapias paliativas (pomadas e colírios de lágrimas artificiais) propiciam somente alívio sintomático temporário (HOLLY & LEMP, 1977). A CCS é uma das maiores causas de conjuntivite crônica (MURUBE, 1997; HOLLY & LEMP, 1977; FREITAS *et al.*, 2002). Pode estar presente em casos pouco agressivos e discretos, cujos sinais e sintomas são os de uma conjuntivite leve, mas também em casos mais graves e intensos, cujos sinais e sintomas podem ser até os de uma cicatrização conjuntival, parecida com a do tracoma, com a do penfigóide das mucosas e com a das queimaduras químicas (HOLLY & LEMP, 1977; FREITAS *et al.*, 2002). A CCS também pode aparecer de forma secundária a doenças sistêmicas como na SS, em que aparece associada a doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide e outras, como a esclerodermia, a sarcoidose, a amiloidose, a hemocromatose, a leucemia, o linfoma e a deprivação de vitamina A (MURUBE, 1997).

Segundo Freitas *et al.* (2002), o diagnóstico correto da causa da deficiência lacrimal é muito importante, uma vez que:

- o tratamento apropriado depende de classificação adequada;
- há condições relacionadas ao olho seco que podem levar a complicações corneanas potencialmente ameaçadoras para a função visual;
- há condições, como a SS, que estão associadas a doenças sistêmicas auto-imunes e podem afligir numerosos órgãos e sistemas não-oculares.

1.12 EPIDEMIOLOGIA DO OLHO SECO

Estudos epidemiológicos indicam que mulheres e idosos têm maior probabilidade de apresentar OS e algumas doenças sistêmicas elevam este risco (KARA-JOSÉ & ALMEIDA, 2001). Schein *et al.* (1997) observaram que 14% da população de idosos apresentavam sintomas de OS e 10% eram usuários de lágrimas artificiais. Moss *et al.* (2000) mencionam que até 10% da população geral padecem em maior ou menor intensidade de olho seco.

Usuários de lentes de contato e de medicações anti-histamínicas, antidepressivas ou reposição hormonal para síndrome do climatério reportam sintomas de OS com maior frequência do que a população normal (MOSS *et al.*, 2000).

O hábito de fumar e a ingestão de cafeína provavelmente aumentam o risco de OS (MOSS *et al.*, 2000). O uso de multivitamínicos tem sido associado a uma maior prevalência de OS (MOSS *et al.*, 2000), mas, na realidade, essa associação é controversa. Aparentemente, a suplementação com antioxidantes, como vitaminas C e E, tem potencial para melhorar as condições da superfície ocular em diabéticos (PEPONIS *et al.*, 2002). No entanto, não existe um estudo que comprove a possibilidade de o uso de multivitamínicos ajudar a minimizar os sintomas de OS, nem que a relação entre o uso de multivitamínicos e OS possa ser resultante do uso aumentado de vitaminas entre os portadores de OS numa tentativa de melhorar a condição (MOSS *et al.*, 2000). A associação de OS com atopia e com o uso de diuréticos tem papel controverso. No entanto, doenças cardiovasculares, obesidade ou alterações hematológicas foram descartadas dos fatores associados à prevalência de OS (MOSS *et al.*, 2000).

Está claro que o tipo de atividade e as condições ambientais também têm influência muito significativa no aparecimento de sintomas de OS. A poluição, os extremos de temperatura (baixa umidade e intenso deslocamento de ar) e o uso intensivo de monitores de computador já foram apontados como elementos indutores ou agravantes da deficiência lacrimal (MENDES *et al.*, 1995).

Quadro 2 - Doenças Sistêmicas Relacionadas ao Olho Seco.

| Grupo de doenças | |
|----------------------------------|--|
| Auto-Imunes: | Artrite Reumatóide Lupus Eritematoso Sistêmico Esclerodermia Síndrome de Sjögren Primária |
| Dermatológicas: | Acne Rosácea Dermatite Seborréica Penfigóide Cicatricial |
| Endócrinas e Metabólicas: | Diabetes Mellitus Disfunções da Tireóide Hipovitaminose A |
| Genéticas: | Disautonomia Familiar Displasia Ectodérmica |
| Hematológicas: | Doença do Enxerto versus Hospedeiro |

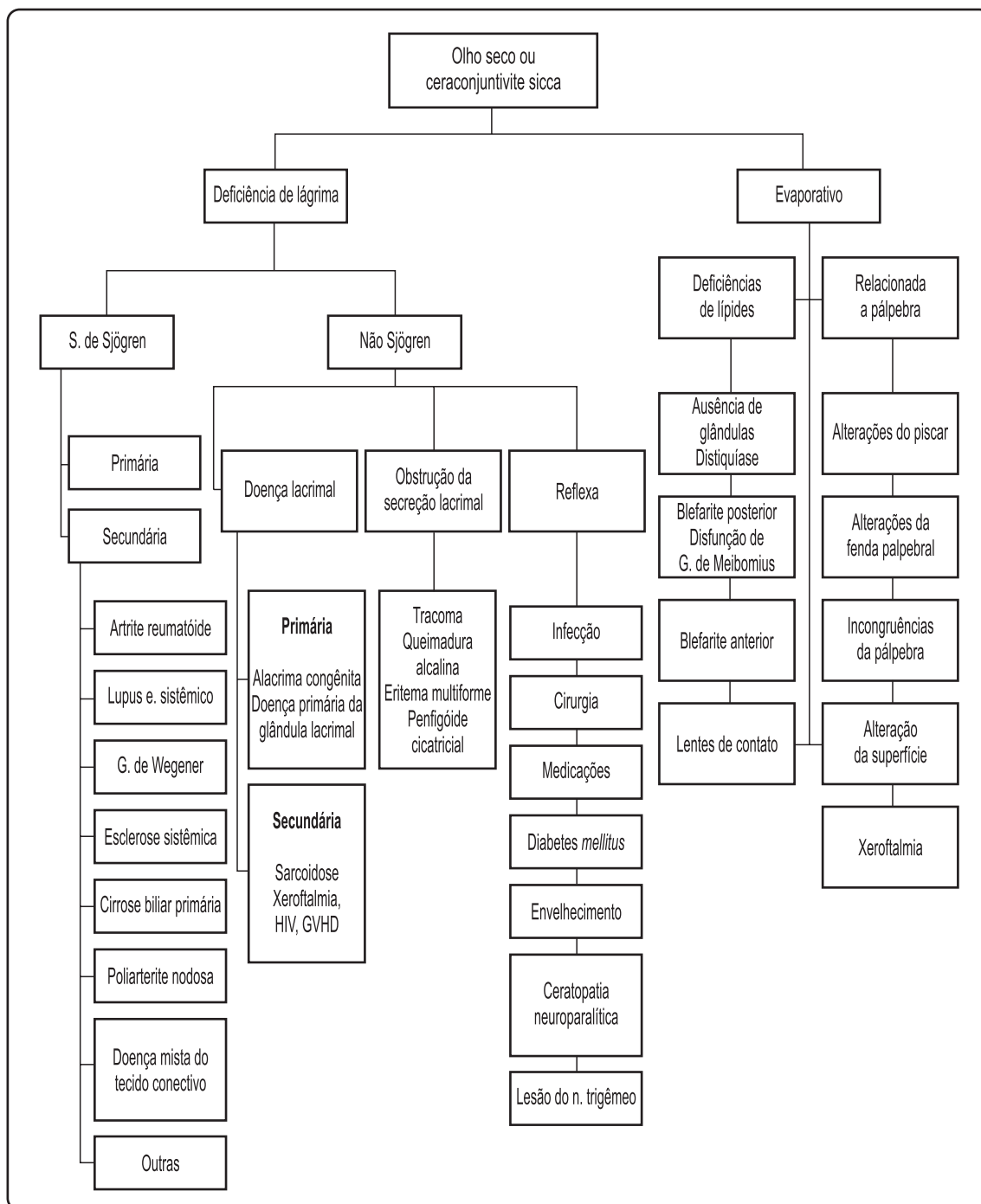
Fonte: GOMES & ALVES (2006).

1.13 CLASSIFICAÇÃO DO OLHO SECO

Por muitos anos, houve uma considerável confusão no que dizia respeito à classificação das condições oculares relacionadas ao olho seco e à especificidade dos testes diagnósticos para essa entidade (FREITAS *et al.*, 2002). Para resolver essa questão, especialistas em olho seco participaram de dois encontros patrocinados pelo National Eye Institute, EUA (13 e 14 de dezembro de 1993 e 5 e 6 de dezembro de 1994) (Figura 6), ocasiões em que foi proposto e aceito um esquema de classificação que relaciona essa patologia com a deficiência na produção aquosa ou evaporação lacrimal excessiva (LEMP, 1995):

- Deficiência na produção aquosa relacionada à SS primária ou secundária;
- Deficiência na produção aquosa não-relacionada à SS (doença da glândula lacrimal, perda de reflexo de lacrimejamento, obstrução de ducto de glândula lacrimal);
- Evaporação lacrimal excessiva relacionada à exposição, disfunção das glândulas de Meibomius e outros (lentes de contato, alteração no piscar e outros.).

Figura 6 - Sistema de Classificação e Diagnóstico para o olho seco (modificado de LEMP, M.A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *Ciao J*, 21:221-32 1995).



Fonte: GOMES & ALVES (2006).

1.14 CLASSIFICAÇÃO DO OLHO SECO (DE ACORDO COM A GRAVIDADE)

Várias classificações têm sido propostas para quantificar os quadros de OS. A classificação proposta por Murube (1989), a seguir descrita, é bem aceita por ser didática.

1.14.1 *Olho Seco Leve (Grau 1)*

Caracteriza-se pela presença de sintomas de OS e de lesões da superfície ocular (corneanas e conjuntivais) reversíveis e não-diagnosticáveis por biomicroscopia, mas por provas de laboratório (como a osmolaridade lacrimal ou a lactoferrina lacrimal); por sintomas leves de ressecamento ocular, tais como ardência, sensação de ressecamento e corpo estranho, além de desejo de fechar os olhos.

Quando o quadro de OS se estabelece e progride lentamente, o estado inicial tem um período classificado como grau 0-1, (OS latente), no qual os sintomas não se apresentam em situações “basais”, mas sim quando o paciente está exposto a situações como mudanças ambientais (lentes de contato, ar condicionado) ou pessoais (nervosismo, tensão emocional, drogas com ação hipossecretora lacrimal).

1.14.2 *Olho Seco Médio (Grau 2)*

Caracteriza-se pela presença de lesões de superfície ocular reversíveis, mas diagnosticáveis por biomicroscopia, por positividade aos corantes fluoresceína ou rosa de bengala, por filamentos corneanos e por tempo de quebra do filme lacrimal (BUT) diminuído.

Aos sinais anteriores, acrescentam-se sintomas subjetivos de ressecamento ocular: dificuldade de abrir os olhos ao despertar, sensação de corpo estranho (“areia”), queimação, fotofobia, embaçamento visual e outros. O embaçamento é decorrente do ressecamento local do FL, que, geralmente, recupera sua integridade óptica com o abrir e o fechar das pálpebras.

1.14.3 *Olho Seco Severo (Grau 3)*

Caracteriza-se pela presença de lesões de superfície ocular persistentes, que pioram com a progressão do quadro de OS, ou não desaparecem totalmente se a secreção lacrimal melhora e deixam seqüelas de superfície irreversíveis: leucomas cicatriciais, opacidades corneanas, neovascularização

corneana (pannus), simbléfaro, entre outros. Esse OS varia desde pequenas opacidades parciais da córnea até grandes opacidades com superfície ocular totalmente metaplásica e escamosa. Nos casos mais simples, não afeta a visão. Nos casos mais graves (Grau 3 +), tem-se permanentemente uma baixa da acuidade visual, por alterações que vão desde lesões esparsas (nubéculas) até opacificações corneanas totais (leucomas).

1.15 CONTROLE DA SECREÇÃO LACRIMAL

A produção da secreção aquosa é regulada por mecanismos neurogênicos (inervação sensorial), nos quais fibras parassimpáticas exercem um efeito estimulatório sobre receptores muscarínicos, por meio de neurotransmissores, como acetil-colina, vasoactive intestinal peptide (VIP) e terminações simpáticas. Outros neurotransmissores (encefalinas, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e substância P), bem como seus receptores específicos foram identificados nas células da glândula lacrimal, o que abre possibilidades de utilizar esses efeitos sinérgicos ou aditivos de forma farmacológica (ROCHA *et al.*, 2006).

As glândulas de Meibomius possuem também regulação neurogênica simpatomimética e parassimpaticomimética. Os métodos imunoquímicos detectaram nelas os seguintes mediadores: tirosina-hidroxilase, dopamina, beta-hidroxilase, VIP, substância P e neuropeptídeo Y (ROCHA *et al.*, 2006).

A produção de mucina é estimulada diretamente por agentes parassimpaticomiméticos (VIP) e simpaticomiméticos (norepinefrina), que agem, respectivamente, em receptores muscarínicos e β -adrenérgicos presentes na parede das células; a histamina e as prostaglandinas regulam a secreção de mucina (LEMP & WOLFLEY, 1992).

Quanto às influências hormonais sobre a secreção lacrimal, as relações mais conhecidas (hormônios sexuais e insulina) envolvem as glândulas lacrimais e, em seguida, as glândulas de Meibomius (SULLIVAN *et al.*, 1998). Bem menos conhecidas são as ações hormonais sobre a produção de mucina (ROCHA *et al.*, 2006).

Quadro 3 - Ação dos Hormônios Sobre a Glândula e o Filme Lacrimal

| | |
|-------------------------|--|
| ACTH | Aumento da secreção protéica |
| Andrógenos | Aumento do volume e conteúdo protéico da lágrima, redução da inflamação e aumento da atividade de diversas enzimas, regulação da secreção lipídica |
| Estrógeno | Alívio sintomático, redução do volume da lágrima, redução da produção de muco |
| GH | Aumento do peso da glândula lacrimal, sem efeito na secreção protéica |
| Glicocorticóides | Redução do volume da lágrima, eficácia antiinflamatória questionada |
| Insulina | Manutenção da estrutura e função da glândula lacrimal, aumento da secreção de IgA e de lágrima, suporte da ação antiinflamatória dos andrógenos |
| Prolactina | Aumento do número de receptores Na ⁺ K ⁺ ATPase e colinérgicos, produção pela glândula lacrimal, estímulo inflamatório |

Fonte: AGUILAR (1999).

1.16 ETIOLOGIA DO OLHO SECO

Causas variadas, como más-formações genéticas, distúrbios nutricionais, disfunções endócrinas, imunes ou neurológicas podem levar ao aparecimento de OS (Figura 6). O OS pode ser potencializado por agentes externos como infecções, condições ambientais (redução da umidade do ar) (NORM, 1992) e o uso de lentes de contato (FARRIS, 1994). Doenças da superfície ocular podem ocorrer simultaneamente ao olho seco, como blefarites, esclerites, ceratoconjuntivites alérgicas, ceratites marginais e infecções crônicas, entre outras (STERN *et al.*, 2004).

Entre as más formações genéticas associadas ao OS, destacam-se a ausência de glândulas lacrimais (alacrimia), os distúrbios parciais de formação das glândulas lacrimais (displasia ectodérmica anidrótica), com herança ligada ao X (ou autossômica), os distúrbios de glândulas de Meibomius (síndrome EEC - ectrodactilia, displasia ectodérmica e fenda palatina, com herança autossômica dominante) e a disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day, com herança autossômica recessiva) (BONNAR *et al.*, 1996).

A xeroftalmia por deficiência de vitamina A ou a síndrome de má absorção apresenta sinais clínicos e oculares associados, como atraso do crescimento, maior suscetibilidade a infecções, alterações da superfície ocular e cegueira noturna (SOMMER, 1998).

As ceratoconjuntivites cicatríciais, como o tracoma, o penfigóide cicatricial, a síndrome de Stevens-Johnson e as seqüelas de queimaduras oculares também levam à importante redução da secreção lacrimal e OS (LEMP, 1995).

Doenças auto-imunes, como artrite reumatóide, lupus eritematoso, esclerodermia e outras podem acompanhar-se de OS, caracterizando a SS secundária. Nos casos em que a auto-imunidade está associada ao OS, mas não existem elementos para classificar uma dessas doenças auto-imunes determinadas, o quadro é rotulado como SS primária (LEMP, 1995).

Outras patologias, como sarcoidose, AIDS e doença do enxerto contra o hospedeiro também estão relacionadas ao OS (SULLIVAN, 1994). A ceratopatia neurotrófica, com lesões dos nervos trigêmio ou facial, pode estar relacionada a doenças de origem infecciosa (herpes, hanseníase), traumatismos ou outras (HEIGLE & PFLUGFELDER, 1996).

O olho seco evaporativo pode estar associado a uma disfunção na produção da fração lipídica do FL (síndrome EEC, acne rosácea, blefarites associadas à dermatite seborréica, acne vulgar ou alterações dos hormônios sexuais (Quadro 3) (DARTT, 2003).

1.17 FISIOPATOLOGIA DO OLHO SECO

Um evento comum a todas as diferentes formas de olho seco é a inflamação da superfície ocular, com sinais e sintomas variáveis. A deficiência lacrimal provoca inflamação e, conseqüentemente, danos à superfície ocular, levando à redução nos estímulos anabólicos e à criação de ambiente de hiperosmolaridade. O quadro é geralmente progressivo e pode levar à queratinização da superfície ocular (TSENG & TSUBOTA, 1997). As ligações intercelulares do epitélio tornam-se progressivamente mais frágeis. As erosões epiteliais formam-se em grau variável e cria-se um círculo vicioso, uma vez que as falhas no epitélio são

recuperadas de forma precária, pois a deficiência lacrimal reduz a capacidade de proliferação epitelial. O quadro pode agravar-se com a opacificação corneana, com baixa da acuidade visual, com úlceras e até com perfuração de córnea. A fibrose conjuntival pode levar ao aparecimento do simbléfaro (aderências entre a conjuntiva bulbar e tarsal) e do entrópio (alteração da posição da pálpebra e dos cílios). A retenção de fatores inflamatórios na superfície ocular pode ter papel nas alterações da superfície ocular associadas ao OS (PRABHASAWAT & TSENG, 1998). Observa-se, nos casos mais avançados de OS, independentemente da origem do processo, o comprometimento das diferentes frações do FL (lipídica, aquosa e mucosa) (LEMP *et al.*, 1970 e HOLLY, 1980).

1.18 QUADRO CLÍNICO DO OLHO SECO

Sensação de areia nos olhos, hiperemia conjuntival, sensação de peso nas pálpebras, fotofobia, ardor ocular e lacrimejamento reflexo estão entre os achados mais comuns. Muitas vezes, o quadro é mais intenso no final do dia (provável deficiência de muco ou aquosa) ou pela manhã (provável disfunção de glândulas de Meibomius). Nos casos mais graves, esses sintomas podem prejudicar a vida diária dos portadores de OS (LEMP, 1995).

O acúmulo de muco pode ocorrer no início do quadro ou nas recorrências, mas diminui ao longo do processo. Fatores agravantes como ar-condicionado, ventilação, monitores de computador, uso prolongado da visão de perto, fumaça, extremos de temperatura e radiação ultravioleta devem ser lembrados (MOSS *et al.*, 2000).

Segundo Rocha *et al.* (2006), a sintomatologia não tem boa relação com os achados do exame ocular, principalmente em casos crônicos, quando há diminuição da sensibilidade corneana (ceratopatia neurotrófica). A baixa da acuidade visual também é muito variável e depende basicamente da estabilidade do FL e da integridade da superfície da córnea. Uma baixa de visão intensa e aguda, em portadores de OS, deve ser avaliada o mais rapidamente possível para afastar a possibilidade de complicações graves, como úlceras de córnea, infecções secundárias e ceratites perfuradas, principalmente em pacientes portadores de doenças auto-imunes.

1.19 DIAGNÓSTICO DO OLHO SECO

Fundamentando-se nas queixas, a anamnese e os exames devem ser dirigidos para a suspeita de OS. O diagnóstico é eminentemente clínico, mas a ajuda de exames específicos é essencial (MURUBE & CORTÉS, 1989). Observações simples, como o intervalo entre cada piscar, podem ajudar, uma vez que portadores de OS geralmente piscam mais que indivíduos normais (NAKAMORI *et al.*, 1997).

1.19.1 Anamnese

Na anamnese, segundo Rocha *et al.* (2006), deve-se investigar:

- sensação de corpo estranho, prurido, queimação e hiperemia ocular;
- presença de lacrimejamento emocional ou irritativo para quantificar o lacrimejamento reflexo;
- agravantes (ambientes secos, ar-condicionado, fumaça);
- atenuantes (ambientes úmidos, colírios lubrificantes);
- medicamentos sistêmicos como anti-histamínicos, anti-hipertensivos (β -bloqueadores, diuréticos, metildopa), antiparkinsonianos (anticolinérgicos), atropina, psicotrópicos (benzodiazepínicos);
- alterações sistêmicas, como boca seca ou afecções dentais, que surgiram por deficiência de saliva, pele e genitais secos;
- outras doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerodermia, tireoidopatias, linfoma, AIDS, transplante de medula óssea.

1.19.2 Exame físico

Ainda de acordo com Rocha *et al.* (2006), devem-se fazer as seguintes observações no exame clínico:

- pele: acne rosácea, erupção malar, esfoliação em superfícies flexoras;
- pálpebras: tamanho da fenda palpebral, ritmo do piscar e oclusão palpebral;
- olhos: exoftalmo, alterações da pálpebra e da cor da esclera;

- boca: salivação, feridas gengivais, condições dentárias;
- articulações: dor, hiperemia, nódulos e desvios articulares.

1.19.3 Exame ocular

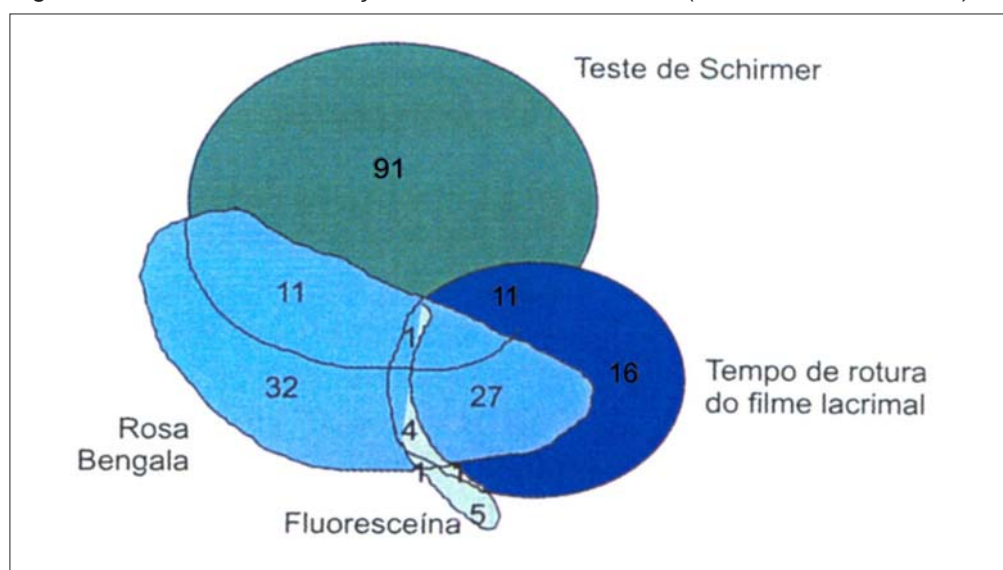
Com o auxílio de biomicroscópio ("lâmpada de fenda"), devem ser avaliados, segundo Rocha *et al.* (2006):

- pálpebras: blefarite, blefarocálase, ptose, ectrópio, entrópio, ritmo de piscar, oclusão incompleta;
- filme lacrimal: muco, oleosidade, menisco e espessura;
- pontos lacrimais: periviedade, ectopia e refluxo à expressão;
- menisco lacrimal: escassez ou ausência, filamentos de mucina;
- conjuntiva palpebral e bulbar: hiperemia, edema, papilas, folículos, áreas cicatriciais e conjuntivocálase (dobras de conjuntiva na parte inferior da superfície ocular);
- córnea: ceratite, irregularidades, erosão recorrente.

1.19.4 Provas clínicas da função lacrimal. Testes Diagnósticos para Olho Seco (TDOS).

Muitos TDOS foram descritos. O valor dos testes usados aumenta quando analisados em conjunto e confirmados em diferentes ocasiões (Figura 7).

Figura 7 - Sistema de correlação entre diferentes TDOS (McCARTY *et al.*, 1998).



Fonte: GOMES & ALVES (2006)

A interpretação isolada pode ser inconclusiva. Em poucos e apenas nos casos mais graves, é provável que haja correlação na positividade de alterações em diferentes provas. É consenso que não existe um método diagnóstico padronizado e definitivo para OS (DOGRU *et al.*, 2005).

1.19.4.1 Teste de Schirmer I

A finalidade do teste de Schirmer I (SCH) é medir a secreção total da lágrima (secreção basal + secreção reflexa trigeminal conjuntivo-lacrimonial). Sem a instilação de colírio anestésico ou qualquer outro e com uma tira de papel de filtro (Wattman 41) de 5mm de largura e 35mm de comprimento, uma das extremidades na altura de 5mm é dobrada e inserida no fundo de saco conjuntival. Após cinco minutos de contato com a conjuntiva, retira-se o papel e, após um minuto, é medida a extensão do papel úmido a partir da dobra. Medidas acima de 15mm são consideradas normais, embora outros valores tenham sido sugeridos na literatura. A maioria dos oftalmologistas consideram valores acima de 10mm como normais. Valores entre 5 e 10mm são considerados sugestivos de OS moderado e, abaixo de 5mm, são definitivamente anormais (WHITCHER, 1987). É largamente utilizado, apesar de não ser totalmente reproduzível e apresentar variações diárias importantes (VANLEY *et al.*, 1997).

1.19.4.2 Teste de Schirmer II

Sua finalidade é medir a secreção reflexa de lágrima. Realiza-se do mesmo modo do teste de Schirmer I, porém excitando por atrito a mucosa nasal, que não deve ser anestesiada, com haste de algodão seco. A leitura do papel-filtro deve ser realizada após dois minutos de exposição e o comprimento do umedecimento abaixo de 15mm é indicativo de insuficiência da secreção lacrimal reflexa (van BIJSTERVELD, 1969).

1.19.4.3 Teste de Jones

Sua finalidade é medir a secreção basal (secreção basal de Jones). Com um prévio bloqueio da secreção reflexa por instilação de colírio anestésico, realiza-se o teste dois minutos após a instilação (pois a instilação de anestésico

tópico pode causar irritação, com um falso aumento da quantidade lacrimal). Consideram-se normais valores acima de 5mm, com grandes variações individuais (van BIJSTERVELD, 1969).

1.19.4.4 Tempo de Quebra do Filme Lacrimal (BUT)

Sua finalidade é determinar a estabilidade lacrimal. O Tempo de Quebra do Filme Lacrimal ou BUT (abreviação para o termo em inglês break-up time) é o período de tempo após uma piscada até o aparecimento da primeira mancha seca, evidenciada com o uso de colírio de fluoresceína sódica a 2% tópica. Após a instilação do colírio de fluoresceína, observa-se a superfície corneana na lâmpada de fenda, com o auxílio da luz azul de cobalto. Após o paciente piscar algumas vezes, conta-se o tempo desde a abertura do olho, após o último piscar, até o aparecimento da primeira mancha seca, caracterizando a área inicial de ruptura do filme lacrimal, que é bem evidenciada pela fluoresceína sob a luz azul. Medidas sucessivas devem ser realizadas para a obtenção de uma média. Um resultado inferior a 15 segundos sugere deficiência na camada de mucina e está relacionada à estabilidade da interface filme lacrimal/superfície ocular (TODA & TSUBOTA, 1993).

1.19.4.5 Coloração com o Colírio Rosa Bengala 1%

Sua finalidade é determinar a integridade do filme lacrimal. Com o uso prévio de colírio anestésico, após instilação do colírio de Rosa de Bengala a 1%, com o auxílio do biomicroscópio, avalia-se a integridade do FL. A intensidade das alterações nesse teste pode ser quantificada de acordo com os critérios propostos por van Bijsterveld (1969).

1.19.4.6 Coloração com o Colírio Fluoresceína

O objetivo da coloração com o colírio fluoresceína é o de determinar a integridade do epitélio conjuntivo-corneano, com a utilização de uma tira de papel impregnada com fluoresceína, tocando o fundo de saco conjuntival. Quando o teste é positivo, as áreas de irregularidade e de desepitelização da superfície

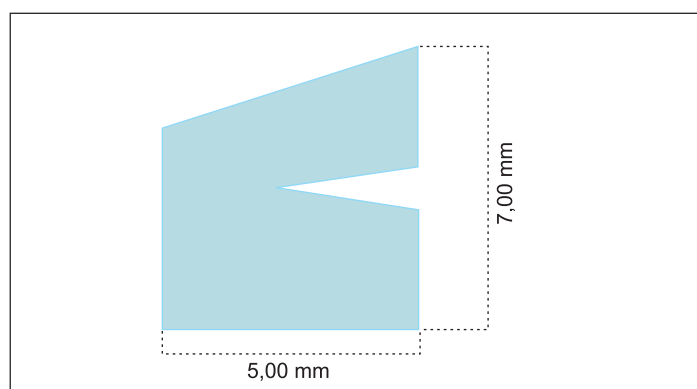
corneoconjuntival serão coradas. A intensidade das alterações neste teste também possui uma padronização para avaliação quantitativa (LEMP, 1995).

1.19.5 Provas Complementares

1.19.5.1 Citologia de Impressão Conjuntival

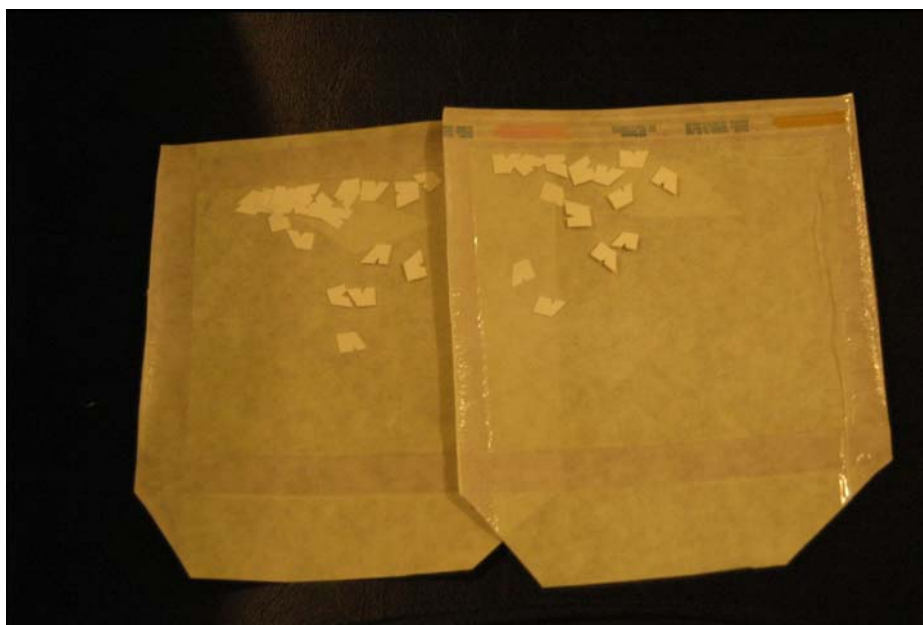
Trata-se de teste laboratorial, que permite uma avaliação quantitativa do número de células calciformes da conjuntiva e também o estudo qualitativo das lesões da superfície ocular. A citologia de impressão conjuntival (CI) é um importante método não-invasivo, seguro, indolor e de fácil aplicação e reprodução para avaliação da superfície ocular córneo-conjuntival. As camadas celulares superficiais da conjuntiva e/ou da córnea são removidas pela aplicação de papel-filtro de acetato de celulose, para serem analisadas sob microscopia óptica. As alterações evidenciadas com esse teste consistem predominantemente em metaplasia escamosa, ou seja, o processo de queratinização do epitélio conjuntival, associado à perda de sua função secretora, à diminuição na densidade das células calciformes e à presença de cromatina anormal no núcleo das células epiteliais. O método foi descrito por Nelson *et al.* (1983) e vem sendo utilizado no Brasil há algum tempo (BARROS *et al.*, 2001). O material para a realização desse exame é coletado da superfície ocular (córnea ou conjuntiva) após a instilação de colírio anestésico. Para a coleta, é utilizado o papel de filtro padronizado Millipore Biopore Membrane®, código HAWP304FO, com poros de 0,45 μm , Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA. Esse papel é recortado em fragmentos de acordo com o esquema apresentado a seguir (Figura 8):

Figura 8 - Forma e dimensões do papel-filtro utilizado na CI.



Fonte: BUENO de CAMARGO *et al.* (2004).

Figura 9 - Papel-filtro utilizado neste estudo (recortado e esterilizado).



Fonte: Foto do autor.

Depois de recortado, o papel é esterilizado em óxido de etileno (Figura 9). Durante o exame, o papel é cuidadosamente posicionado com uma pinça sem dente sobre a conjuntiva e/ou córnea, sendo pressionado por haste de algodão durante 5 a 10 segundos de forma constante. Após esse intervalo, o papel é removido com a pinça. A aderência da superfície ocular sobre o papel de filtro no momento da sua retirada indica coleta adequada (Figura 10), que pode ser confirmada pela instilação de colírio de fluoresceína, para verificar a impressão do papel sobre a superfície explorada com o auxílio da luz de cobalto (BARROS *et al.*, 2001).

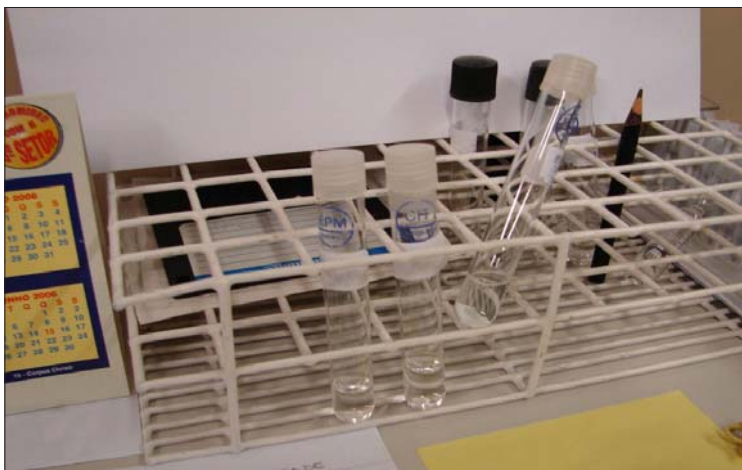
Figura 10 - Coleta adequada (com leve elevação da conjuntiva subjacente), de material para citologia de impressão conjuntival.



Fonte: Acervo do Laboratório de Doenças Externas Oculares da UNIFESP-EPM.

Este material é fixado com solução de álcool etílico 70%, ácido acético glacial e formaldeído a 37%, na proporção 20:1:1, dentro de tubo de ensaio, imediatamente após a coleta (Figura 11), em que pode permanecer por até 15 dias (após esse prazo, a leitura pode ficar prejudicada) (BUENO DE CAMARGO *et al.*, 2004).

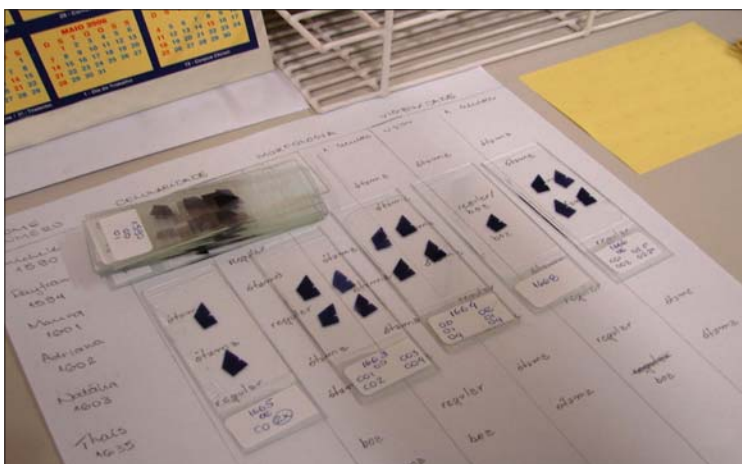
Figura 11 - Papel-filtro fixado dentro de tubo de ensaio, imediatamente após a coleta.



Fonte: Foto do autor.

Para a coloração da amostra, a técnica empregada é uma associação de três corantes (Figura 12), utilizados em seqüência: ácido periódico de Schiff (PAS), hematoxilina eosina (HE) e Papanicolaou modificado (BARROS *et al.*, 2001). A leitura das lâminas é realizada por meio de microscopia óptica. Os parâmetros avaliados são: presença de células polimorfonucleadas (PMN), junções intercelulares, presença de mucina, quantidade de células calciformes e relação

Figura 12 - Papel-filtro após a coloração, já fixado em lâmina.



Fonte: Foto do autor.

núcleo-citoplasma. As amostras são classificadas conforme a escala proposta por Nelson *et al.* (1983) modificada.

1.19.5.2 Lisozima

Trata-se de uma enzima bacteriolítica produzida pelas glândulas lacrimais. Sua quantificação avalia o funcionamento das glândulas lacrimais e é feita pela colocação de disco de papel-filtro impregnado pela lágrima em meio ágar inoculado com a bactéria *Micrococcus lysodeikticus*. A área de lise ao redor do papel, após 24 horas, corresponde à atividade da enzima, que é proporcional à produção lacrimal (DOGRU *et al.*, 2005).

1.19.5.3 Lactoferrina

A lactoferrina é quantificada por diferentes métodos. Sua diminuição indica OS e sugere maior vulnerabilidade a infecções. Possui pouca aplicabilidade prática (LEMP, 1995).

1.19.5.4 ELISA

Teste realizado após coleta de lágrima em papel-filtro, com a subsequente medida da concentração de proteínas lacrimais (IgA, IgG, lisozima, lactoferrina e ceruloplasmina). Esse exame de imunodeteção de proteínas apresenta problemas de correlação do resultado com o fluxo de lágrima e também com os sintomas e outros achados clínicos (LEMP, 1995).

1.19.5.5 Osmolaridade do FL

Nos pacientes com OS, a osmolaridade do FL é maior. Os métodos atuais estimam a osmolaridade de forma indireta, pela determinação do ponto de congelamento de amostras de lágrima. Trata-se de um método pouco difundido e usado (LEMP, 1995).

1.19.6 Outros TDOS

Recentemente, outros testes têm sido acrescentados à propedêutica do OS:

1.19.6.1 Videomeniscometria

Trata-se da quantificação indireta do volume lacrimal pela medida digital do raio do menisco lacrimal, que auxilia no diagnóstico de OS por disfunção aquosa. O menisco lacrimal inferior tem altura normal entre 0,2 e 0,3mm. Nos casos de OS, esse menisco aparece escasso, com restos de muco e epitélio e bolhas (MAINSTONE *et al.*, 1996).

1.19.6.2 Interferometria do FL

Consiste de um método não-invasivo de investigação da camada lipídica do FL. Uma única imagem interferométrica do FL é obtida (DR-1[®], Kowa Co., Tokyo, Japão; Tearscope Plus[®], Keeler Instruments Inc., Estados Unidos da América). Esse método, descrito há algum tempo (McDONALD, 1969; OLSEN, 1985), tem caído em desuso devido à interferência da cor da íris e de outras estruturas adjacentes (MENGHER *et al.*, 1985; KORB *et al.*, 1994).

1.19.6.3 Meibomiometria

Trata-se de uma técnica semi-invasiva, realizada após a expressão das glândulas de Meibomius, com o conteúdo lipídico capturado em fita adesiva específica. Suas alterações são avaliadas usando um fotômetro (CHEW *et al.*, 1993; YOKOI *et al.*, 1999).

1.19.6.4 TSAS - Tear Stability Analysis System

Consiste de um exame topográfico dinâmico da córnea, realizado consecutivamente a cada segundo durante dez segundos, em que se detectam

alterações do FL derivadas da distorção das miras dos anéis refletidos na córnea (KOJIMA *et al.*, 2004).

1.19.6.5 Testes de Evaporação da Lágrima

A evaporação da lágrima, que é significativamente aumentada na disfunção das glândulas de Meibomius e na deficiência de mucina (GOTO *et al.*, 2003), tem sido apontada como um dos principais fatores da dinâmica do FL, responsável por diferenciar a deficiência aquosa da lipídica da lágrima, bem como por avaliar a eficácia no tratamento do OS (LEMP *et al.*, 1970; SHIMAZAKI *et al.*, 1998). Consiste de um procedimento não-invasivo, utilizando um sistema de câmara ventilado fechado com um sensor de umidade e um outro sistema que mede a área exposta da pálpebra em estudo. Também podem ser medidas a altura da pálpebra e a área de exposição ocular, correlacionando-as com o perfil de evaporação da lágrima. As medidas são tomadas em tempo real (GOTO *et al.*, 2003).

1.19.7 Questionários

Outra ferramenta utilizada para auxiliar na triagem, no diagnóstico, na quantificação de sintomas e no acompanhamento de portadores de deficiência lacrimal e OS é a utilização de questionários específicos. Esse instrumento tem sido defendido por pesquisadores com larga experiência nessa área da Oftalmologia (ROLANDO *et al.*, 1998). O Ocular Surface Disease Index (OSDI®), sigla que significa, numa tradução livre, "Índice de Doenças da Superfície Ocular", pode ser definido simplesmente como um índice para avaliar o grau de ressecamento da superfície ocular. Consiste de um questionário curto e simplificado, considerado um instrumento válido e confiável, que proporciona uma avaliação rápida e relativamente precisa do nível de secura da superfície ocular, por meio do qual o paciente responde a doze perguntas simples, numa tentativa de, por meio das respostas, estabelecer o nível, a gravidade e o impacto dos sintomas na realização de atividades diárias do paciente, tais como ler, assistir à televisão, lidar com computadores, dirigir à noite, além de observar efeitos ambientais, como o vento, locais muito secos ou com ar-condicionado. A limitação do questionário é

seu caráter altamente subjetivo, mas é certificado pela Federal Drugs Administration (FDA) e pelo The National Eye Institute dos Estados Unidos da América como instrumento útil no manejo de portadores de OS (SCHIFFMAN *et al.*, 2000).

1.20 HISTÓRICO DA SÍNDROME DE SJÖGREN

Há indícios de que os primeiros casos relatados na literatura sobre a entidade hoje conhecida como SS, que é também mencionada como doença de Mikulicz, síndrome de Gougerot, síndrome sicca ou exocrinopatia auto-imune, datem de 1888 (MURUBE, 1997; FREITAS *et al.*, 2002). A síndrome leva esse nome em homenagem ao oftalmologista sueco Henrik Sjögren, autor de uma monografia, cujo mérito foi o de descrever as alterações clínicas e patológicas como entidade única (SJÖGREN, 1933). Essa síndrome é definida como uma doença auto-imune (AVISAR, 1979), inflamatória, crônica, que acomete principalmente as glândulas de secreção exócrina, em especial as lacrimais e as salivares, e múltiplos órgãos como a pele, o fígado, os pulmões, os rins, os vasos e o sistema nervoso (AGUILAR *et al.*, 1991). Caracteriza-se por uma infiltração linfocitária focal do epitélio glandular exócrino, com aparecimento de numerosos sinais e sintomas em diversas localizações (MOUTSOPOULOS, 1994; DANIELS, 1996; MANOUSSAKIS & MOUTSOPOULOS, 2000). É uma doença de causa ignorada, em que há diminuição da secreção das glândulas lacrimais e salivares, resultando em ceratoconjuntivite seca (xerofthalmia) (BLOCH, 1965; DANIELS, 1975; AGUILAR *et al.*, 1991) e ressecamento da mucosa oral (xerostomia) (MURUBE, 1997; FREITAS *et al.*, 2002). Há secura de olhos, boca, nariz, traquéia, brônquios, vagina e pele. Em cerca de metade dos pacientes, a doença ocorre como uma entidade primária – SS primária (KASSAN & GARDY, 1978; MOUTSOPOULOS, 1980; MANTHORPE, 1981). Na outra metade, há uma associação com doenças reumáticas auto-ímmunes, como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças do tecido conjuntivo – SS secundária (MOUTSOPOULOS *et al.*, 1979). Do ponto de vista epidemiológico, os dados de estudos das últimas décadas parecem indicar que a prevalência da doença é muito variável, situando-se entre 0,04 e 4,8%, o que pode ser explicado pelos critérios de classificação e diagnóstico utilizados como base nos diversos estudos (DROSOS *et al.*, 1988;

MANTHORPE *et al.*, 1998). A SS e a ceratoconjuntivite seca, de forma geral, ocorrem principalmente em mulheres, sobretudo na quarta e quinta décadas de vida (MOUTSOPOULOS & TZIOUFAS, 1998). Desconforto ocular, com sensação de secura e areia nos olhos, queimação e irritação, fotofobia, visão borrada, inclusive com intolerância ao uso de lentes de contato, são os achados típicos (MURUBE, 1997; NISHIWAKI-DANTAS, 1999; FREITAS *et al.*, 2002). Frequentemente se encontram anticorpos contra as células parenquimatosas das glândulas lacrimais e salivares (PRAUSE, 1984).

Alguns pacientes portadores de SS primária apresentam ou não disfunção imune sistêmica, mas sem a presença definida de doença do tecido conjuntivo (MURUBE, 1997). A SS secundária é caracterizada por secura dos olhos e da boca em cerca de 50% dos pacientes e por manifestações de doença do tecido conjuntivo. Em 25% dos casos, os pacientes apresentam AR e, na parcela restante, podem estar presentes LES, esclerodermia, polimiosite, vasculite, poliarterite nodosa, doença hepatobiliar crônica, fibrose pulmonar crônica, tireoidite, hipergamaglobulinemia, doenças linfoproliferativas e outras. (AGUILAR *et al.*, 1991).

1.20.1 Critérios para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren

Os critérios atualmente existentes ainda carecem de aceitação unânime (MUÑOZ *et al.*, 2004). Especialmente utilizados na Europa, juntamente com os de Copenhagen (MANTHORPE *et al.*, 1986) e de San Diego (FOX *et al.*, 1986), os critérios aqui descritos foram elaborados com base num estudo multicêntrico, que começou em 1988, levado a cabo pelo Grupo de Estudo Europeu para a formulação dos critérios de classificação da SS (critérios europeus), que apareceram em 1993 e foram revistos em 2002 (VITALI *et al.*, 1993; VITALI *et al.*, 2002).

1.20.1.1 Critérios Americano-Europeus de 1993 para a Síndrome de Sjögren Primária

- (I) Sintomas oculares.
- (II) Sintomas orais (sintomas e sinais objetivos de boca seca - intensidade do fluxo parotídeo diminuído).

- (III) Sinais oculares - resultado positivo para pelo menos um dos seguintes:
 1. Teste de Schirmer I (inferior a 8 mm).
 2. Teste do corante Rosa de Bengala a 1% ou outro corante ocular (fluoresceína, p. ex.).
- (IV) Biópsia positiva de glândulas salivares minor com escore por foco =1.
- (V) Envolvimento salivar - resultado positivo para pelo menos um dos seguintes:
 1. Cintigrafia das glândulas salivares.
 2. Sialografia.
 3. Diminuição do fluxo salivar basal.
- (IV) Presença no soro de um dos seguintes:
 1. Fator reumatóide.
 2. Anticorpos antinúcleo (ANA).
 3. Auto-anticorpos SS-A (Ro) e SS-B (La).

Diagnóstico: presença de 4 dos 6 itens

Fonte: VITALI *et al.*, 1993.

1.20.1.2 Critérios Americano-Europeus de 2002 para a Síndrome de Sjögren Primária

- (I) Sintomas oculares.
- (II) Sintomas orais (sintomas e sinais objetivos de boca seca - intensidade do fluxo parotídeo diminuído).
- (III) Sinais oculares - resultado positivo para pelo menos um dos seguintes:
 1. Teste de Schirmer I (inferior a 8mm).
 2. Teste do corante Rosa de Bengala a 1% ou outro corante ocular (fluoresceína, p. ex.).
- (IV) Biópsia positiva de glândulas salivares minor com escore por foco =1.

- (V) Envolvimento salivar - resultado positivo para pelo menos um dos seguintes:
 1. Cintigrafia das glândulas salivares.
 2. Sialografia.
 3. Diminuição do fluxo salivar basal.
- (IV) Presença de auto-anticorpos SS-A (Ro) e SS-B (La).

Diagnóstico:

- a) Presença de 4 dos 6 itens é indicativa de SS primária, sempre que positivos o item IV (histopatologia) ou o VI (sorologia).
- b) Presença de 3 dos 4 critérios objetivos (itens III, IV, V e VI)

Fonte: VITALI *et al.*, 2002.

1.20.1.3 Síndrome de Sjögren Secundária

- Sintomas e sinais iguais aos descritos para a SS primária.
- Diagnóstico associado de artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, esclerodermia ou cirrose biliar.
- Exclusão: sarcoidose, linfoma preexistente, enfermidades associadas à imunodeficiência adquirida, assim como outras causas conhecidas de CCS/OS ou alterações das glândulas salivares.

1.21 O TRATAMENTO DO OLHO SECO

O tratamento do olho seco deve, antes de tudo, levar em consideração a etiologia e a severidade do quadro (FARRIS, 1991; MURUBE, 1997; NISHIWAKI-DANTAS, 1999; FREITAS *et al.*, 2002). Geralmente envolve:

- Controle de fatores externos (baixa umidade do ar e evaporação);
- Correção das alterações palpebrais e do piscar;
- Preservação da lágrima com oclusores de silicone (LEMP, 1995) ou fio cirúrgico de categute, para oclusão temporária dos pontos lacrimais (DIAMOND *et al.*, 1995), ou oclusão definitiva com termocauterização (DOHLMAN, 1978), ou pela obstrução cirúrgica do ponto lacrimal (MURUBE, 1988; MURUBE & MURUBE, 1996; FREITAS *et al.*, 2002);

- Suplementação lacrimal com o uso de colírios de lágrimas artificiais associados ou não a mucolíticos (MURUBE, 1997; MURILLO-LOPEZ & PFLUGFELDER, 1997; NISHIWAKI-DANTAS, 1999);
- Suplementação com lágrimas artificiais feitas com soro autólogo (FOX *et al.*, 1984; KONO *et al.*, 1986);
- Tratamento da disfunção das glândulas de Meibômio (JONES & WOBIG, 1977; TABBARA & WAGONER, 1996).

Outras drogas que eventualmente são usadas no tratamento do olho seco:

- Estimuladores da secreção lacrimal (como os agonistas colinérgicos ou parassimpaticomiméticos, representados pela pilocarpina tópica em baixas concentrações, em geral 0,1% (NISHIWAKI-DANTAS, 1999), quatro vezes ao dia, ou oral (VIVINO *et al.*, 1999), ou ainda a cevimeлина oral (FOX, 1998);
- Drogas com propriedades imunomoduladoras (ciclosporina) (TSUBOTA *et al.*, 1988; KERWICK *et al.*, 1992; STEVENSON *et al.*, 2000; KUNERT *et al.* 2002);
- Hormônios (SATO *et al.*, 1992; SATO, 1994; SATO & SULLIVAN, 1994; SULLIVAN *et al.*, 1998; SULLIVAN *et al.*, 1999; TODA *et al.*, 1999; ROCHA *et al.*, 2000; SCHAUMBERG *et al.*, 2001).

1.22 O USO DE ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS NO TRATAMENTO DO OS/CCS

O uso dos ácidos graxos essenciais (AGE), em apresentação oral, como auxiliares no tratamento do olho seco, tem sido considerado de valia na SS e em outras condições associadas à deficiência lacrimal. Diminui o desconforto ocular, embora com pouco respaldo, baseado em evidências na literatura (BROWN *et al.*, 1998).

Segundo Barabino *et al.* (2003), o uso sistêmico de ácido linolêico e γ -linolêico, associado a lágrimas artificiais reduz a inflamação ocular e melhora os sintomas de OS em portadores de CCS por deficiência aquosa.

Simopoulos (1999), discutindo o baixo índice de ácidos graxos na dieta ocidental em comparação com a oriental, assinala a possibilidade da prevenção de doenças com a suplementação de alimentos, tais como óleo de semente de linhaça, nozes e vegetais foliáceos. Segundo esse pesquisador, patologias como

a doença coronariana, a hipertensão, o diabetes tipo 2, a doença renal crônica, a artrite reumatóide, a colite ulcerativa, a doença de Crohn e a doença pulmonar obstrutiva crônica estariam ligadas à produção de tecido inflamatório, à vasoconstrição e ao aumento da coagulabilidade sanguínea.

Miljanovic *et al.* (2005), analisando de forma cruzada dados do Women's Health Study (WHS), envolvendo 32.470 profissionais de saúde do sexo feminino, concluiu que maior ingestão de ácidos graxos essenciais, tipo ômega 3 (n-3), está associada a menor incidência de OS em mulheres. Dieta rica em AGE (n-3) também foi relacionada à diminuição da pressão ocular (NGUYEN *et al.*, 2007).

São fontes de ácidos graxos essenciais do tipo ômega 3 as nozes, os peixes (salmão, atum, bacalhau), a semente de soja, o óleo de canola e o óleo de linhaça (OL). Os óleos de girassol, milho e soja, bem como o de linhaça são fontes de ômega 6 (FREITAS *et al.*, 2002). Os ácidos graxos contêm compostos antiinflamatórios naturais, com a propriedade de aliviar sintomas de artrite e de algumas doenças auto-imunes (HOLLY, 1973; HOLLY & LEMP, 1977; JAMES *et al.*, 2000).

Muitos trabalhos clínicos em humanos, ou experimentais em animais, relacionam o uso do oral óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*) com potencial benéfico em diversas áreas da medicina, como para prevenir doenças cardiovasculares (HASLER *et al.*, 2000) e infarto do miocárdio (BEITZ *et al.*, 1981; ALLMAN *et al.*, 1995); para reduzir os níveis sanguíneos de colesterol (TAKEUCHI *et al.*, 1999; RIDGES *et al.*, 2001; LEMAY *et al.*, 2002), desencadeando, inclusive, queda nos níveis do colesterol total e LDL, sem afetar os níveis de progestógenos e androgênios (JENKINS *et al.*, 1999) e agregação plaquetária (ALLMAN *et al.*, 1995); para fortalecer o sistema imune (JAMES *et al.*, 1991; CALDER, 1998; WALLACE *et al.*, 2003); para atuar como coadjuvante na dieta de vegetarianos (DUO *et al.*, 1999); para auxiliar no tratamento da hipertensão (DIERBERGER *et al.*, 1991) e doenças renais (OGBORN *et al.*, 1999; RANICH *et al.*, 2001; VELASQUEZ & BHATHENA, 2001); para atuar como laxante (MERRIER *et al.*, 1990; LÉON *et al.*, 2002); para atuar como antiinflamatório (CALDER, 1998) e como precursor de prostaglandinas (BEITZ *et al.*, 1981); para auxiliar no tratamento de diabetes mellitus (McMANUS *et al.*, 1996) e osteoporose (KETTLER, 2001); para prevenção

de câncer em geral (CARAGAY, 1991; REYNOLDS 1991; YAN *et al.*, 1998), de câncer de mama (DABROSIN *et al.*, 2002), de doença prostática (DENIS *et al.*, 1999) e de câncer de próstata (DEMARK-WAHNEFRIED *et al.*, 2001; LIN *et al.*, 2002); para aliviar os sintomas da menopausa (HUTCHINGS *et al.*, 2001; LEMAY *et al.*, 2002; NEWTON *et al.*, 2002); para prevenir dano e tumor hepático (ENDOHO *et al.*, 2002; MALGORZATA *et al.*, 2003); para auxiliar no tratamento de depressão (RUDIN, 1981), esquizofrenia (VADDADI, 1992), asma e lúpus/artrite reumatóide (ALLEN, 1991; BROWN 2000; CLARK *et al.*, 2001; LEIBA *et al.*, 2001).

1.23 ÓLEO DE LINHAÇA NA LITERATURA

O *Linum usitatissimum* (linhaça) é uma das mais antigas plantas cultivadas, crescendo ao redor do mundo em muitas variedades e formas. Pertence à família Linaceae. Vem sendo usada desde o início da civilização para consumo humano e animal. Suas fibras sempre tiveram importante valor comercial na indústria têxtil. Atualmente, a linhaça tem sido progressivamente utilizada como laxante (MERRIER *et al.*, 1990; LÉON *et al.*, 2002). A literatura menciona o uso de ácidos graxos essenciais, notadamente os oriundos do óleo de linhaça, empregado na língua inglesa como "flaxseed oil" ou "linseed oil", como auxiliares no tratamento de doenças relacionadas a especialidades como reumatologia (ALLEN, 1991; MURUBE, 1997; FREITAS *et al.*, 2002), ginecologia (LEMAY *et al.*, 2002), urologia (WAHNEFRIED, 2002) e oncologia (REYNOLDS, 1991; DABROSIN *et al.*, 2002), inclusive em doses de 20 (REDDY & HOTWANI, 1993) e até 40 gramas por dia (LEMAY *et al.*, 2002). Nenhum desses estudos relata efeitos colaterais significativos associados à sua utilização. O óleo de linhaça oral também tem sido utilizado sem efeitos colaterais importantes em mulheres no período de lactação (FRANÇOIS *et al.*, 2003). No entanto, trabalhos demonstraram anafilaxia induzida pela ingestão de linhaça (ALONSO *et al.*, 1996; LEZAUN *et al.*, 1998; LÉON *et al.*, 2002). Também está relacionado com a diminuição das taxas de colesterolemia (RIDGES *et al.*, 2001), com a possível diminuição dos níveis de depressão (RUDIN, 1981) e de potencial suicida (COLIN *et al.*, 2003), e como substitutivo da saliva (JOHANSON *et al.*, 1994; JOHANSON *et al.*, 2001).

McManus *et al.* (1996) demonstrou que o OL não altera o controle glicêmico ou a secreção de insulina e pode ser utilizado em diabéticos tipo II. Foi demonstrado que substâncias similares ao OL diminuem riscos de trombose por atuarem na agregação plaquetária (SANDERS & ROSHANAI, 1982; DUO *et al.*, 1999), sem afetar o sistema fibrinolítico (BLIX & BJØRKHEIM, 1965).

O óleo de linhaça é extraído a frio, sem refino ou adição de quaisquer componentes químicos, preservando sua forma CIS, que é a apresentação ideal para uso terapêutico. A cada 100mg de óleo extraído das sementes de linhaça, tem-se, aproximadamente, 6,5% de ácido palmítico, 0,1% de ácido palmitoléico, 0,1% de ácido margárico, 5,4% de ácido esteárico, 20,1% de ácido oléico, 14,0% de ácido linoléico, 0,2% de ácido araquídico, 0,3% de ácido gama-linolênico, 53,1% de ácido alfa-linoléico e 0,3% de ácido behênico. O óleo de linhaça possui os ácidos graxos tipo ômega-6 e ômega-3 em proporção considerada ideal, sendo altamente indicado para o reequilíbrio das proporções entre esses dois grupos de ácidos graxos no organismo humano (BROWN *et al.*, 1998; JENKINS *et al.*, 1999 e HUTCHINGS *et al.*, 2001).

Não existe relato na literatura pesquisada de estudo que relacione a utilização dos ácidos graxos essenciais oriundos do óleo de linhaça à melhora de sintomas relacionados ao olho seco de portadores de Síndrome de Sjögren secundária.

2 - OBJETIVOS

1 – Verificar se o uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia, em indivíduos selecionados, portadores de SS e CCS, está associado a eventos adversos (efeitos colaterais) significativos, no período de 180 dias;

2 – Verificar se o uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia, em portadores de SS e CCS, está associado à melhora de índices de testes utilizados para diagnóstico de OS (BUT, SCH), quando comparadas as medidas pré e pós-tratamento e os grupos que utilizaram 1 ou 2 gramas de OL ao dia com o grupo controle medicado com placebo, no período de 180 dias;

3 – Verificar se existe diferença significativa nos resultados dos TDOS realizados, quando comparados os grupos que usaram 1 ou 2 gramas de OL em cápsulas, no período de 180 dias;

4 – Verificar se o uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, está associado à melhora da inflamação da superfície ocular analisada por CI, quando comparadas as medidas pré e pós- tratamento e os grupos que utilizaram 1 ou 2 g de OL / dia com o grupo controle medicado com placebo, no período de 180 dias;

5 – Verificar se o uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, está associado à melhora dos sintomas de OS em resposta ao questionário OSDI®, quando comparadas as medidas pré e pós- tratamento e os grupos que utilizaram 1 ou 2 g de OL / dia com o grupo controle medicado com placebo, no período de 180 dias.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a segurança da utilização por via oral do óleo de linhaça (OL), em cápsulas, na dosagem de 1 ou 2 gramas, como auxiliar no tratamento do olho seco de portadores da Síndrome de Sjögren.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Elucidar o papel do OL oral, em cápsulas, no alívio dos sintomas e sinais relacionados ao déficit de lubrificação da superfície ocular, decorrente da diminuição da produção lacrimal, da diminuição da estabilidade do FL e do aumento da evaporação lacrimal em indivíduos portadores de CCS, associada à SS, bem como demonstrar se o OL oral é capaz de reduzir, de forma objetiva, a inflamação da superfície ocular por meio da análise dos resultados de testes diagnósticos para olho seco (TDOS) e do exame de citologia de impressão (CI) conjuntival.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este é um estudo prospectivo, caracterizado como ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado por placebo.

3.2 REPRESENTATIVIDADE

- População: seres humanos.
- Base: indivíduos do sexo feminino, com diagnóstico confirmado da síndrome do olho seco (OS/CCS) associada à SS, baseado na análise de dados provenientes de questionário elaborado para screening populacional de possíveis portadores de patologia relacionada ao déficit de lubrificação da superfície ocular. Por meio da busca de possíveis sintomas relacionados a essa patologia e, na presença destes, buscou-se positividade nos TDOS: tempo de quebra do filme lacrimal, teste de Schirmer I (SCH) e o uso da coloração com colírio Rosa Bengala a 1% tópica, acrescida de escala adaptada (RBVB). O objetivo é o de avaliar quantitativamente as alterações da superfície ocular relacionadas à inflamação, após a instilação do colírio (van BJISTEVELD, 1969).
- Alvo: indivíduos portadores de OS/CCS com tempo de quebra do filme lacrimal igual ou inferior a 8 segundos, teste de Schirmer tipo I igual ou inferior a 8mm em pelo menos um dos olhos, e escala de van Bjisterveld (van BJISTEVELD, 1969) com pontuação entre 3 a 7.

3.3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

O OL, que é rico em AGE, vem sendo utilizado por diversas especialidades médicas, com trabalhos relevantes em modelos animais ou em seres humanos (JAMES *et al.*, 2000; LEIBA *et al.*, 2001). Tem sido indicado sem respaldo em evidências científicas, como auxiliar no tratamento do olho seco e também de blefarites seborreicas. Relatos indicam que os AGE podem ser muito úteis no tratamento de pacientes portadores de CCS associado a SS (BARABINO *et al.*, 2003), atuando no alívio dos sintomas deste mal, potencialmente debilitante para a função visual. Os pacientes portadores de olho seco grave estiveram fora do escopo deste estudo. Apesar dos possíveis benefícios do uso oral do OL no tratamento do OS/CCS, não foi encontrado na literatura pesquisada, estudo que relacione sua utilização nesta potencialmente grave e comum patologia ocular. Este estudo buscou comprovar clinicamente a eficácia do uso oral do OL no tratamento de pacientes portadores de OS/CCS associado à SS.

3.4 REPRODUTIBILIDADE DE EXECUÇÃO DO ESTUDO

O OS/CCS é considerado por muitos como a patologia ocular mais comum (MOSS *et al.*, 2000). Confecção de uma amostra para trabalho de pesquisa semelhante ao que foi realizado nesse estudo pode ser conduzida com critérios e rigor científico dentro de serviço universitário. O OL, no Brasil, é oriundo da Região Sul. Por apresentar paladar extremamente desagradável, é comercializado preferencialmente na apresentação de cápsulas administradas por via oral, produzidas por farmácias de manipulação. Para viabilizar a realização deste trabalho, procurou-se selecionar adequadamente a responsabilidade do fornecimento (suprimento) das cápsulas de OL, que foram submetidas a uma avaliação especializada e independente, para confirmar o seu conteúdo.

3.5 AMOSTRA

A amostra deste estudo incluiu pacientes provenientes do Ambulatório de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), com diagnóstico

sorológico confirmado de artrite reumatóide (AR) ou lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Figura 13) (Tabelas 16 a 18, Anexo IX, páginas 113 e 114), segundo critérios previamente estabelecidos (TAN *et al.*, 1982; ARNETT *et al.*, 1988). As pacientes apresentavam sinais e sintomas compatíveis com SS (sintomas e sinais de irritação ocular; sintomas e sinais de boca seca). Após resposta a um questionário simples para triagem (Anexos II e III, páginas 106 e 107), foram encaminhadas para exame oftalmológico de rotina, no período de maio de 2004 a março de 2005.

Figura 13 - Deformação articular em paciente portadora de AR encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, incluída neste estudo.



Fonte: Foto do autor.

3.5.1 População do Estudo

As pacientes foram selecionadas após responderem a um questionário especificamente preparado para esse fim, com base num similar encontrado em Rolando *et al.*, 1998. Após a triagem, as possíveis candidatas a participar do estudo realizaram avaliação oftalmológica completa, inclusive com TDOS selecionados. Foram eleitas as que foram passíveis de acompanhamento em todas as consultas marcadas após o início do tratamento.

Foram selecionadas 45 pacientes, com idade entre 21 e 55 anos, portadoras de OS/CCS associada à SS secundária, segundo critérios descritos na introdução, e distribuídas em três grupos: grupo 1 (pacientes submetidas a tratamento com 1 cápsula de OL de 1 grama e 1 cápsula de placebo idêntica à do OL durante o tempo estabelecido); grupo 2 (tratamento com 2 cápsulas de OL 1g);

grupo 3 (2 cápsulas de placebo). Nos grupos, inicialmente previstos para contar com 15 indivíduos cada, permaneceram até o fim do estudo 13 no grupo 1 (n=13), 12 no grupo 2 (n=12) e 13 no grupo 3 (n=13). Sete pacientes foram excluídas do estudo: três por abandono ou mudança de domicílio, três por alteração do regime de tratamento da doença de base (AR ou LES) e uma por haver sido submetida a cirurgia ocular (Facectomia) durante a realização do estudo. As pacientes apresentavam níveis similares de sinais e sintomas de OS/CCS e foram distribuídas nos grupos de forma proporcional quanto à quantidade de portadoras de AR ou LES.

3.6 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA PRÉVIA AO ESTUDO

Todos os pacientes foram examinados por um mesmo médico oftalmologista (Anexo VI, página 110). A avaliação oftalmológica prévia ao estudo consistiu do exame de acuidade visual, com e sem a melhor correção, biomicroscopia, inclusive com a observação do fundo de olho (lâmpada de fenda SL-7E, Topcon®, Tóquio, Japão), tonometria (tonômetro Haag-Streit®, Berna, Suíça), refração dinâmica e estática (refrator VT-10 Topcon®, Tóquio, Japão), ceratometria (auto-refrator KR-3000 Topcon®, Tóquio, Japão), oftalmoscopia binocular indireta (oftalmoscópio indireto ID-10, Topcon®, Tóquio, Japão / lente de 20 dioptrias para oftalmoscopia indireta Nikon®, Tóquio, Japão) e direta (oftalmoscópio direto com cabo recarregável Welch-Allyn®, Skaneateles Falls, EUA).

3.6.1 *Avaliação dos Sinais/Sintomas Oculares com o Auxílio dos TDOS Seleccionados, Questionário OSDI® e Citologia de Impressão Conjuntival Prévios ao Estudo.*

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos a TDOS seleccionados e instruídos a responder ao questionário OSDI® antes do início e imediatamente após o término do estudo (Tabelas 19 a 24, Anexo IV, páginas 114 a 118).

3.6.1.1 Tempo de Quebra do Filme Lacrimal e Teste com Fluoresceína Tópica

O TDOS, que mede o tempo de quebra do filme lacrimal (BUT), foi realizado após a instilação de uma gota do colírio de Fluoresceína Sódica (Allergan

Produtos Farmacêuticos, Guarulhos, Brasil) e está descrito na "introdução". Foram realizadas pelo menos três medidas por olho e considerada a média como resultado final.

3.6.1.2 Teste de Schirmer I

O teste de Schirmer I (SCH) foi descrito na "introdução" (Figuras 14 e 15).

Figura 14 - Tiras de Papel Filtro para o Teste de Schirmer I utilizadas neste estudo (Color Bar™ Schirmer Tear Test®, Eagle Vision, Memphis, EUA).



Fonte: Foto do autor.

Figura 15 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida ao teste de Schirmer I.



Fonte: Foto do autor.

3.6.1.3 Uso do Corante Rosa Bengala a 1%

O uso do corante Rosa Bengala a 1% foi descrito na "introdução". O teste foi realizado após a instilação de 3 a 5ml do corante Rosa Bengala a 1% (Ophthalmos, São Paulo, Brasil) no fórnix inferior, com a subsequente quantificação

em escala numérica (RBVB), na técnica descrita por van Bijsterveld (1969): para as três regiões expostas da fenda palpebral (nasal, corneana e temporal), é estipulada escala de valores de 0-3 pontos para cada região (Figura 16). Nesta escala, 0 (zero) significa ausência de coloração; 1 (um), coloração puntiforme; 2 (dois), pontos confluentes de coloração e 3 (três), placas extensas de coloração. Somam-se os valores de cada região e o resultado final é anotado. Uma pontuação total igual ou maior que 3 em um olho é considerada anormal. O teste é bastante irritante, porém deve ser realizado sem a instilação prévia de colírio anestésico para evitar resultado falso positivo.

Figura 16 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida ao exame com o corante Rosa Bengala a 1%.



Fonte: Foto do autor.

3.6.1.4 Avaliação dos Sintomas Oculares com o Auxílio do Questionário OSDI® (*Ocular Surface Disease Index*)

Os indivíduos incluídos no estudo responderam ao questionário OSDI®, descrito na "introdução", antes e imediatamente após o término do estudo.

3.6.1.5 Citologia de Impressão Conjuntival

O exame detalhado das células da superfície conjuntival, com o auxílio de microscopia óptica mediante a técnica de "impressão", ou citologia de impressão conjuntival (CI), foi utilizado neste estudo imediatamente antes e após o término do período de observação (Figura 17). A técnica deste exame foi descrita na "introdução". A leitura das lâminas foi realizada pelo mesmo observador do Laboratório

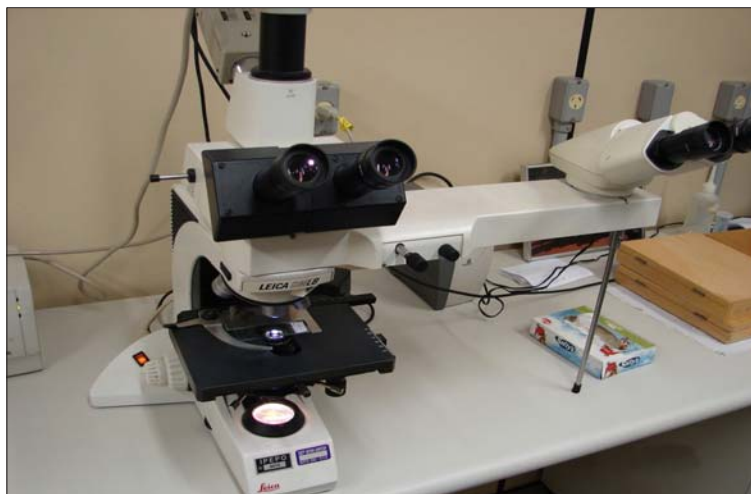
de Doenças Externas Oculares da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina / UNIFESP-EPM (Rua Borges Lagoa, São Paulo-SP), utilizando um microscópio óptico (DMLB, Leica®, Solms, Alemanha) (Figura 18) e as amostras classificadas conforme uma escala padronizada (NELSON, 1983; BARROS *et al.*, 2001) (Anexo V, página 109). Essa escala atribui pontos de zero a dois para cada um de sete itens diferentes (celularidade, contato célula-célula, relação núcleo/citoplasma, cromatina nuclear, distribuição de células caliciformes, queratinização e células inflamatórias), separadamente. Considerou-se classe A, quando foram atribuídos de 0 a 3 pontos, classe B de 4 a 6 e classe C >6 pontos (Figuras 19 a 28). Os exames foram feitos no olho direito OD, com a coleta realizada na conjuntiva superior (OD sup) e temporal (OD temp) (Figura 17).

Figura 17 - Paciente encaminhada pelo ambulatório de Reumatologia da UFAM, portadora de AR, incluída neste estudo, sendo submetida à coleta de material para o exame de Citologia de Impressão conjuntival.



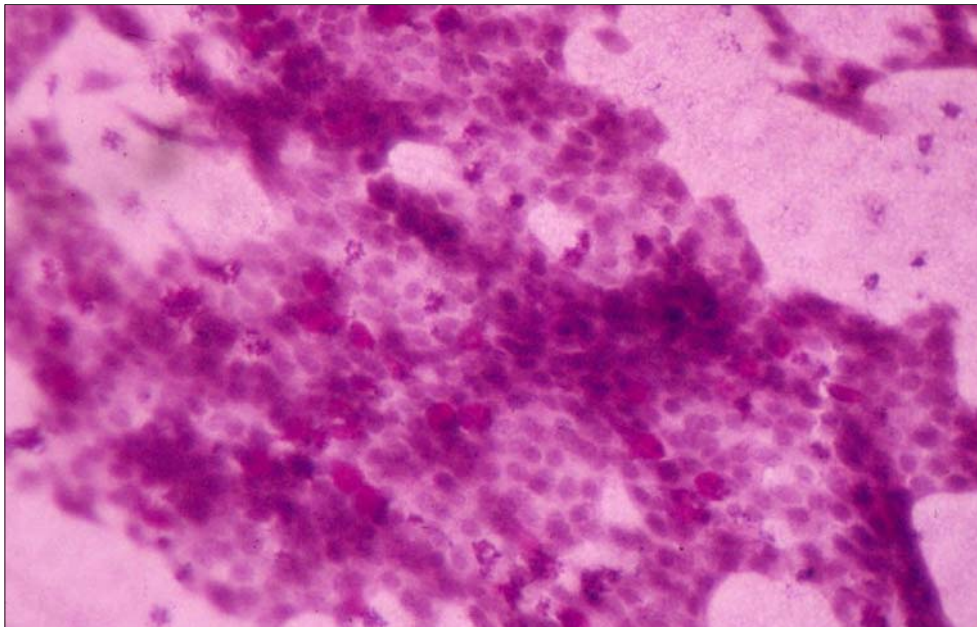
Fonte: Foto do autor.

Figura 18 - Microscópio óptico (UNIFESP=EPM).



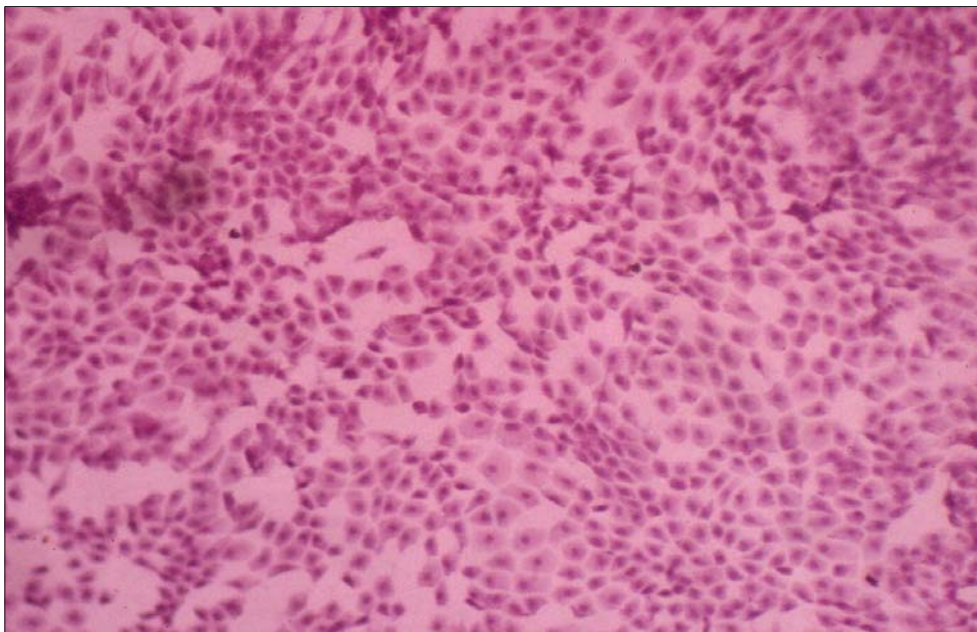
Fonte: Foto do autor.

Figura 19 - Citologia de Impressão da conjuntiva, apresentando feixe de células epiteliais coesas, com relação núcleo-citoplasma 1/1 e 1/2, mucina e células caliciformes íntegras (de forma arredondada, com cor rosa), e células caliciformes "rompidas" (onde aparece "mancha" de mucina). Classe A (normal), PAS + HE + Papanicolaou (200X).



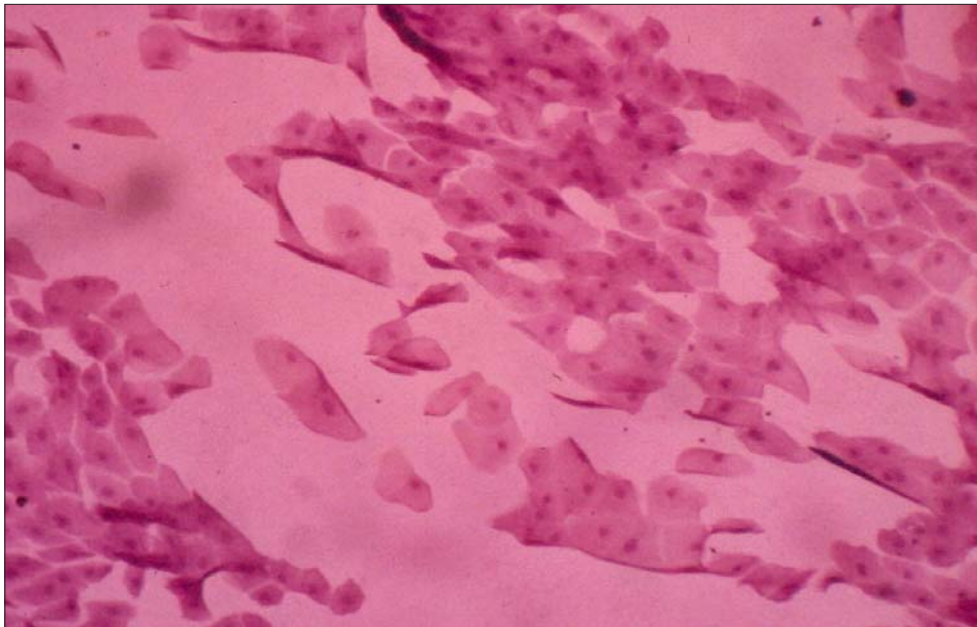
Fonte: Foto do autor.

Figura 20 - CI apresentando feixe de células epiteliais coesas, com relação núcleo-citoplasma 1/1 e 1/2, mucina e células caliciformes íntegras. Classe A (normal), PAS + HE + Papanicolaou (200X).



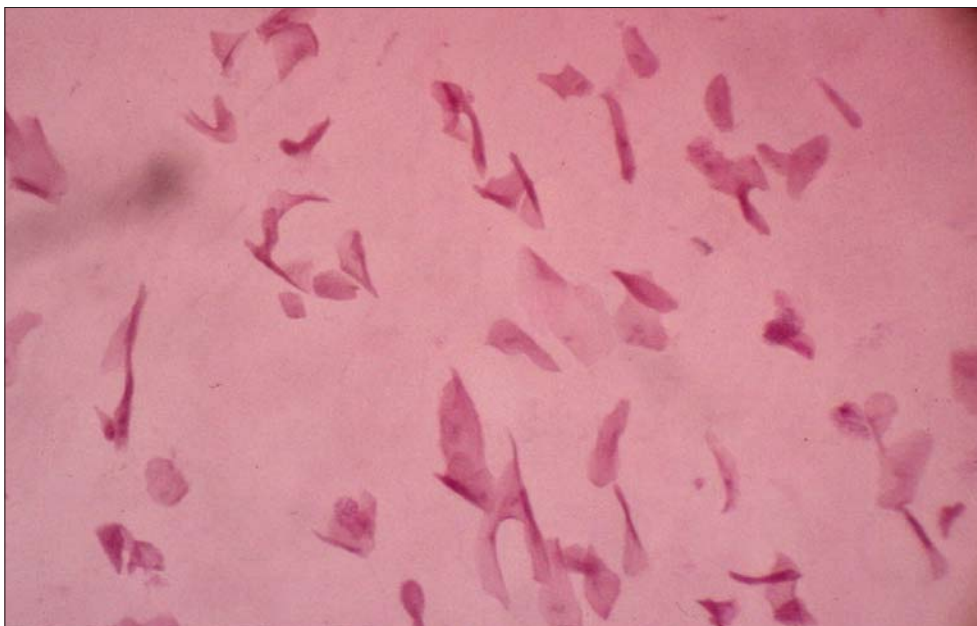
Fonte: Foto do autor.

Figura 21 - CI revela metaplasia escamosa avançada (Classe C), representada por células epiteliais com perda da coesão intercelular, relação núcleo citoplasma até 1/8, presença de núcleos picnóticos, sinais de início de queratinização (células com bordos citoplasmáticos "dobrados" ou "enrolados") e perda total das células caliciformes. (200 X)



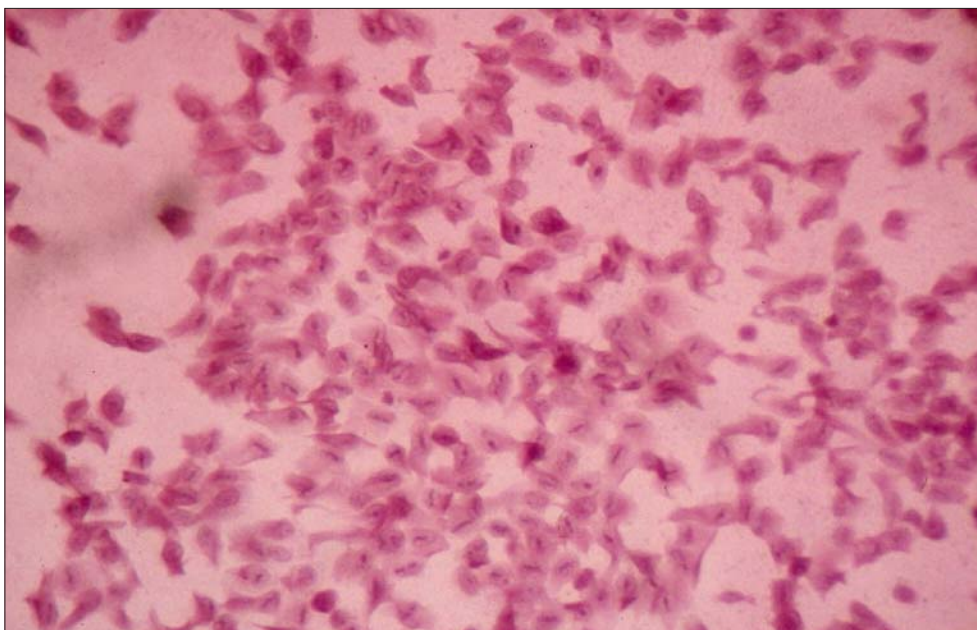
Fonte: Foto do autor.

Figura 22 - CI revela células epiteliais esparsas com perda da coesão intercelular, relação núcleo-citoplasma aproximadamente 1/6, núcleos picnóticos ou anucleação e ausência de células caliciformes evidenciando metaplasia escamosa (Classe C).



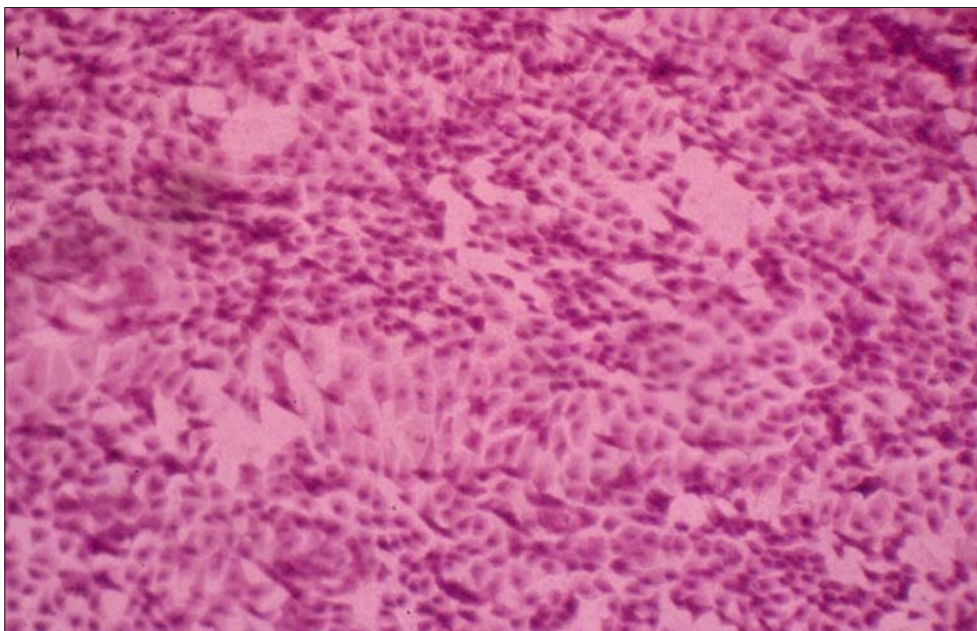
Fonte: Foto do autor.

Figura 23 - CI mostra ausência de células caliciformes em área de células epiteliais com perda da coesão intercelular e presença cromatina "snake-like", que é sugestiva de maior fragilidade celular na conjuntiva bulbar superior frente ao atrito mecânico da pálpebra superior no local (Classe C).



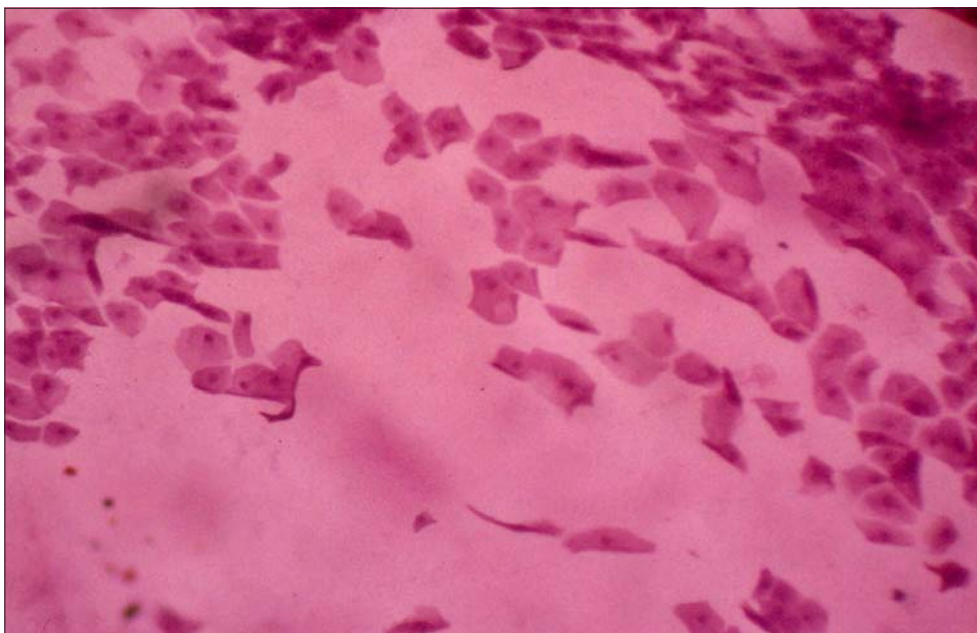
Fonte: Foto do autor.

Figura 24 - CI mostra ausência de células caliciformes, perda da coesão intercelular das células epiteliais com predomínio de relação núcleo-citoplasma 1/3 e áreas com relação núcleo-citoplasma 1/4 a 1/6 (Classe B).



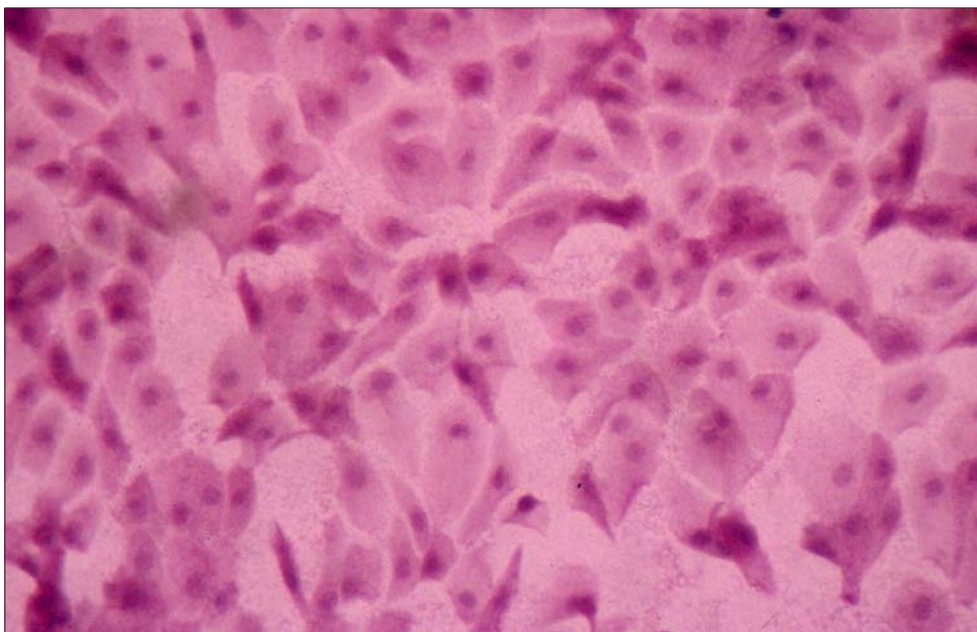
Fonte: Foto do autor.

Figura 25 - CI revela células epiteliais esparsas com perda da coesão intercelular, relação núcleo-citoplasma até 1/8 com núcleos picnóticos e ausência de células caliciformes, evidenciando metaplasia escamosa (Classe C).



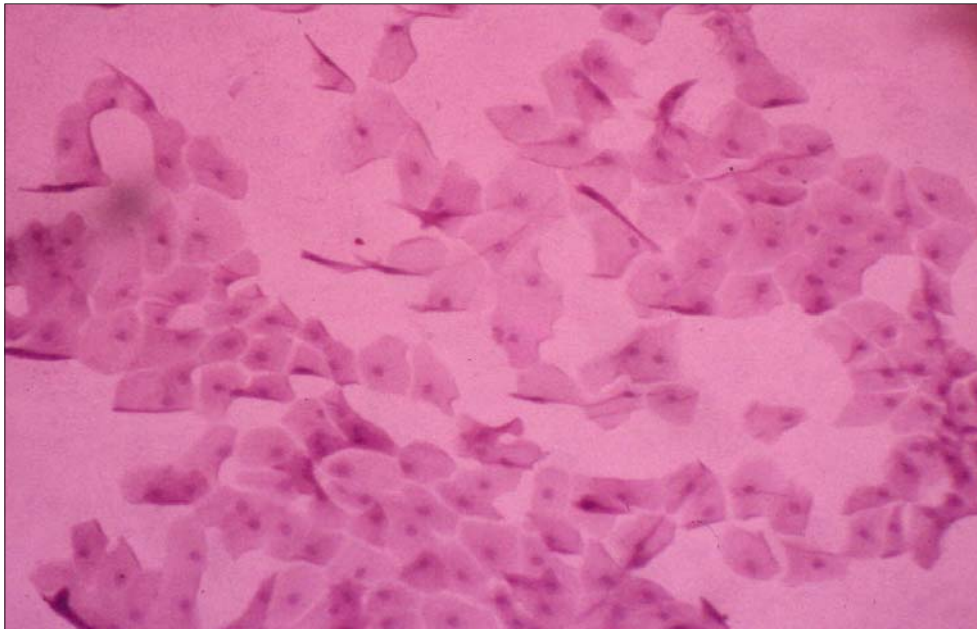
Fonte: Foto do autor.

Figura 26 - CI revela metaplasia escamosa avançada (Classe C), representada por células epiteliais com perda da coesão intercelular, relação núcleo citoplasma até 1/8, presença de raros núcleos picnóticos, sinais de início de queratinização (células com bordos citoplasmáticos "dobrados" ou "enrolados") e perda total das células caliciformes. (400 X).



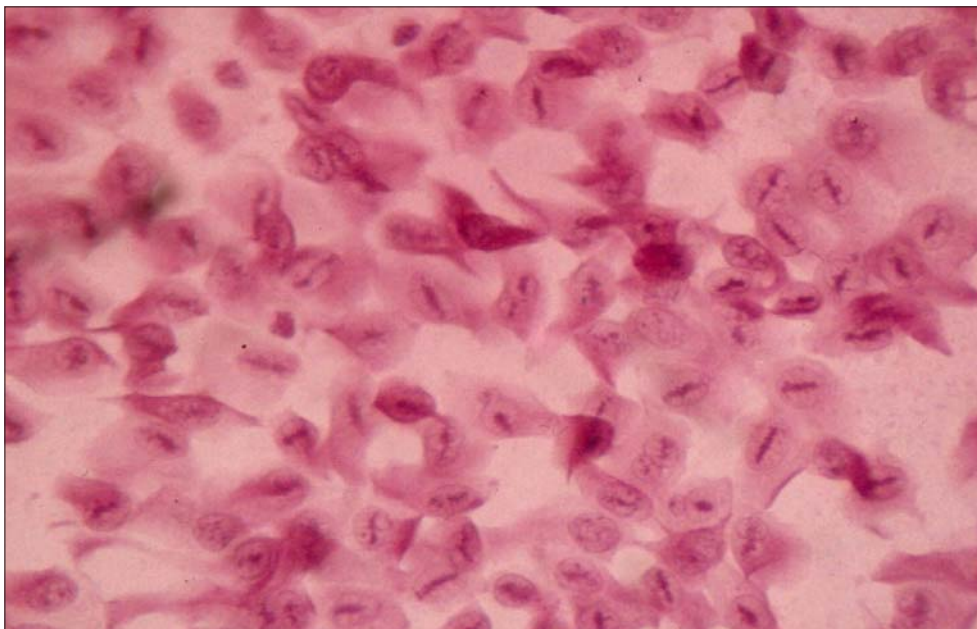
Fonte: Foto do autor.

Figura 27 - CI revela metaplasia escamosa avançada (Classe C), representada por células epiteliais com perda da coesão intercelular, relação núcleo citoplasma até 1/8, predomínio de núcleos picnóticos, sinais de queratinização (células com bordos citoplasmáticos "dobrados" ou "enrolados") e perda total das células caliciformes. (400 X).



Fonte: Foto do autor.

Figura 28 - CI mostra cromatina "snake-like" (conjuntiva bulbar superior) em maior aumento (400X).



Fonte: Foto do autor.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a confecção da amostra de candidatos a participantes do estudo, os seguintes critérios de inclusão foram considerados:

- diagnóstico de olho seco confirmado pelos TDOS associado à Síndrome de Sjögren secundária (AR ou LES);
- ausência de outras doenças oculares;
- sexo feminino;
- idade superior a 21 anos;
- ausência de outras doenças sistêmicas do tipo diabetes e outras patologias endocrinológicas;
- utilização de até três tipos diferentes de medicamentos (antiinflamatórios não-hormonais ou hormonais, derivados antimaláricos, ou imunomoduladores) para controle da doença de base (AR ou LES);
- capacidade de entendimento para autorizar, por meio de termo de consentimento, sua participação no estudo;
- ser capaz de seguir todas as instruções e de cumprir todas as visitas e tratamento propostos.

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os seguintes critérios foram determinantes de exclusão:

- paciente submetida à terapia de reposição hormonal;
- ausência de sintomas e sinais que indicassem a necessidade de tratamento clínico;
- gravidez ou amamentação;
- olho único;
- paciente menor de idade;
- pacientes usuários de medicação sistêmica (como antiinflamatórios hormonais ou não-hormonais, drogas imunomoduladoras ou derivados anti-maláricos, necessários para controle de sintomas relacionados à doença de base de origem reumatológica (AR ou

LES), que necessitaram, antes (menos de 30 dias) ou durante a realização do estudo, trocar ou aumentar a dose da medicação;

- pacientes usuários de medicação tópica ocular (colírios) de longa data ou lentes de contato, que não puderam descontinuar seu uso, por qualquer motivo (indicação médica), pelo menos 45 dias antes do início do estudo.

3.9 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO OS / SS E ACOMPANHAMENTO COM CITOLOGIA DE IMPRESSÃO CONJUNTIVAL

O diagnóstico OS/CCS foi baseado na clínica, sendo a anamnese criteriosa e a presença de sinais associados a testes laboratoriais auxiliares. Foi consubstanciado pela utilização de questionário a que os pacientes responderam e pela realização de testes específicos para o diagnóstico do olho seco (TDOS) básicos: Teste de Schirmer (tipo I), Teste do Tempo de Quebra do FL, Teste com fluoresceína e Teste com o Corante Rosa Bengala a 1%. Os TDOS foram realizados nos dias 0 e 180.

O diagnóstico dos portadores de SS secundária foi clínico e laboratorial, corroborado por um clínico reumatologista e em concordância com os critérios americano-europeus de 2002 (VITALI *et al.*, 2002). Exame complementar (CI), já descrito na "introdução" e em "material e métodos", para análise da morfologia celular epitelial superficial, além da densidade das células calciformes conjuntivais (NELSON *et al.*, 1983; NELSON, 1994; BARROS *et al.*, 2001), foi utilizado como critério para o acompanhamento dos pacientes e também realizado nos dias 0 e 180.

3.10 PROCEDIMENTOS PARA COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Realizaram-se exames pré-tratamento para avaliar a elegibilidade do caso como descrito (Quadro 4), com os pacientes escolhidos para participar do estudo instruídos a assinar o termo de consentimento.

Quadro 4. Resumo dos Procedimentos para Coleta e Análise de Dados.

| | AV | LF/PO | Foto | TDOS* | CI | Rx |
|-----------------|-----------|--------------|-------------|--------------|-----------|-----------|
| Pré | X | X | X | X | X | X |
| 90 dias | X | (--) | (--) | (--) | (--) | (--) |
| 180 dias | X | X | X | X | X | (--) |

AV, acuidade visual com estenopéico; **LF/PO**, exame na lâmpada de fenda e medida da pressão intraocular; **Foto**, fotografia externa do olho; **TDOS** (* BUT, SCH, RBVB e resposta ao questionário OSDI®); **CI**, citologia de impressão conjuntival; **Rx**, exame de refração dinâmica e estática.

X = realizados

(--) = não-realizados

3.11 ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DAS CÁPSULAS CONTENDO OL

As cápsulas de OL utilizadas neste estudo foram provenientes de fornecedor externo (Douglas Laboratories®, Pittsburgh, PA, EUA, importadas pela Langfor Importação e Distribuição, São Paulo, Brasil) (Anexo VIII, página 112). Como descrito na "introdução", cada 100mg de óleo extraído das sementes de linhaça têm, aproximadamente, 6,5% de ácido palmítico, 0,1% de ácido palmitoléico, 0,1% de ácido margárico, 5,4% de ácido esteárico, 20,1% de ácido oléico, 14,0% de ácido linoléico, 0,2% de ácido araquídico, 0,3% de ácido gama-linolênico, 53,1% de ácido alfa-linoléico e 0,3% de ácido behênico. Segundo o fabricante, cada cápsula tem 1000mg (ou 1 grama) de óleo de linhaça 100% puro prensado a frio, com posologia sugerida de uma cápsula ao dia ou a critério médico, com a seguinte composição: nove calorias; 1 grama de gordura total; 0,08g de gordura saturada; 0,69g de gordura polinsaturada; 0,23% de gordura monoinsaturada. As amostras das cápsulas de OL, que seriam administradas aos pacientes incluídos neste estudo, foram previamente analisadas por laboratório independente (Viafarma, São Paulo-SP) (Anexo XI, página 128), que atestou estar o produto de acordo com as especificações do fabricante. As cápsulas de placebo, com aspecto idêntico às cápsulas de OL, tinham na sua composição 1 grama de gordura total; 0,08g de gordura saturada; 0,69g de gordura polinsaturada; 0,23% de gordura monoinsaturada (Figura 29).

Figura 29 - Cápsulas de óleo de linhaça -1g (esq.) e placebo (dir.), utilizadas neste estudo.



Fonte: Foto do autor.

3.12 EVENTOS ADVERSOS

Todos os eventos adversos foram apropriadamente documentados e registrados.

Os eventos adversos foram classificados em [1] definitivamente não-associado, [2] improvável, [3] possível, [4] provável e [5] definitivamente associado.

Os definitivamente não-associados foram reservados aos eventos ocorridos antes do tratamento ou aos eventos que não puderam ser remotamente associados à participação no estudo.

O improvável foi considerado quando houve ou não uma relação temporal entre o tratamento e o evento adverso suspeito, sendo mais provável que o evento possa ter sido produzido pela condição clínica do paciente ou por outras formas de terapia administradas ao paciente.

O possível foi considerado quando o evento adverso suspeito pode suceder a uma seqüência temporal razoável ao tratamento, mas não foi produzido pela condição clínica do paciente ou por outras formas de terapia administradas concomitantemente ao paciente.

O provável foi considerado quando o evento adverso suspeito sucedeu a uma seqüência temporal razoável ao tratamento, cessava com a descontinuação da droga em utilização e podia ser razoavelmente explicado pelas características conhecidas da condição clínica do paciente.

O definitivamente associado foi reservado aos eventos, cuja relação ao tratamento não deixou margem a dúvidas.

3.13 CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONSENTIMENTO INFORMADO) E COMITÊ DE ÉTICA

Antes de sua realização, o presente estudo foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Brasília, sendo, em seguida, enviado e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por estar de acordo com os padrões éticos exigidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), pela Declaração de Helsinque e pelas Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos - CIOMS (Parecer CONEP n.º 474/2004, de 12 de março de 2004) (Anexo VII, página 111). Todos os pacientes deste estudo receberam informações completas por escrito (Anexo I, página 105) ou oralmente (nos casos de dificuldade na leitura ou de compreensão do texto escrito) de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido (consentimento informado), constante nos anexos. Cada paciente foi argüido quanto à obtenção de entendimento e esclarecimento suficientes, que lhe permitissem assinar o "termo de consentimento".

3.13.1 *Elementos Básicos do Consentimento Livre e Esclarecido (Consentimento Informado)*

As informações seguintes foram fornecidas a cada paciente para a obtenção do consentimento. Cada paciente (ou seu representante legal) recebeu uma cópia escrita e assinada do consentimento livre e esclarecido, contendo:

- Uma declaração de que o estudo envolveu pesquisa;
- Uma explicação dos propósitos da pesquisa;
- Uma descrição dos procedimentos que foram seguidos;
- Uma descrição de todos os riscos razoavelmente previsíveis para o paciente;
- Uma descrição dos benefícios para o paciente ou para outros que podem ser razoavelmente esperados da pesquisa;
- Uma observação dos procedimentos ou cursos alternativos ao tratamento, que poderiam ser vantajosos para o paciente;
- Uma descrição da confidencialidade dos registros de identificação do paciente e declaração de que: [a.] a participação foi voluntária;

[b.] a recusa em participar não envolveria penalidade e [c.] o paciente poderia descontinuar a sua participação a qualquer momento sem penalidade.

3.14 CONSERVAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram registrados em ficha clínica individual e os registros mantidos aos cuidados dos investigadores, ficando a critério deles a forma e o período em que serão publicados.

3.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar e comparar os achados dos TDOS realizados durante o estudo, os pacientes foram distribuídos em três grupos. As medições ocorreram em dois momentos: imediatamente antes de iniciar o estudo e ao final do tratamento, após 180 dias.

Para comparar o comportamento dos grupos, foi realizada uma análise de covariância (ANCOVA) para os seguintes TDOS: BUT, SCH e OSDI®. Para os TDOS BUT e SCH, foi utilizada a média dos valores observados para cada olho. Como variável resposta, foi utilizada a medida observada ao final do tratamento. Como variável regressora, fez-se uso da medida observada antes do início do tratamento. A variável "grupo" foi considerada como um fator, com três níveis: grupo 1 - utilização de 1 grama de óleo de linhaça; grupo 2 - utilização de 2 gramas de óleo de linhaça e grupo 3 - utilização de placebo.

Para os testes de CI e RBVB, os resultados foram organizados em classes e os grupos, comparados por meio de testes para proporção.

Os métodos estatísticos descritivos foram utilizados para verificar o comportamento dos TDOS imediatamente antes do início e ao final do tratamento.

Para melhor observação dos resultados dos testes utilizados, elaboraram-se gráficos que possibilitaram acompanhar o comportamento dos níveis dos fatores em estudo.

Os cálculos foram realizados com a ajuda dos programas de computação Minitab® for Windows (Minitab Inc., State College, Pennsylvania, EUA) e Microsoft® Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, Washigton, EUA).

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

As diversas formas de deficiência lacrimal, definidas simplesmente como “olho seco”, associado ou não a doenças auto-imunes, estão entre as doenças mais comuns da prática oftalmológica, podendo acometer até dez por cento da população em maior ou menor intensidade (MOSS *et al.*, 2000). O termo “olho seco” refere-se a um grande grupo de doenças que produzem alteração do filme lacrimal e da superfície ocular, e a ceratoconjuntivite seca, por sua vez, caracteriza-se por um tipo específico de olho seco, causado por secreção quantitativa e qualitativamente anormal da glândula lacrimal (LEMP, 1994; NELSON, 1994; ABELSON & KNIGHT, 1994). Trata-se, geralmente, de doença crônica, cujo tratamento dificilmente conduz à cura definitiva, mas pode ser controlada de modo a se preservar a visão e aliviar seus sintomas (NISHIWAKI-DANTAS, 1999).

A busca de medicamentos que possam ajudar a minimizar o desconforto e a possível ameaça à função visual, oriundos da deficiência lacrimal em suas diversas formas, associada ou não à SS, sejam medicamentos de uso local (colírios, pomadas, géis, bastões de liberação lenta de lágrima e outros) ou sistêmico (antiinflamatórios, imunossupressores, hormônios) (SATO, 1994; SATO & SULLIVAN, 1994), é imperiosa, pelo fato de tratar-se de doença crônica e sem tratamento definitivo (BRON, 2001).

As alterações patológicas da superfície ocular e das glândulas lacrimais no OS podem variar muito em intensidade e, em alguns casos, podem comprometer de forma importante e até definitiva a visão. Estudos têm demonstrado que, em geral, o OS/CCS acomete mais o sexo feminino, e sua prevalência aumenta com a idade e está mais associada a doenças como: artrite reumatóide, lúpus

eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, tireoidopatias, gota e dislipidemia (MOSS *et al.*, 2000). Usuários de lentes de contato, de anti-histamínicos, anti-hipertensivos e antidepressivos também podem desenvolver ou agravar quadro de OS/CCS (LEMP, 1995). A terapia de reposição hormonal para a síndrome do climatério, particularmente de estrógeno, parece aumentar o risco para o aparecimento de olho seco (MATHERS *et al.*, 1998; SCHAUMBERG *et al.*, 2001). O papel das multivitaminas e antioxidantes como auxiliares no tratamento de quadros de deficiência lacrimal é controverso. Os dados do “*Beaver Dam Eye Study*”, onde foram estudados 3.722 pacientes com idade entre 48 e 91 anos (65 ± 10 anos), sendo 43% do sexo masculino, demonstraram prevalência geral para OS de 14,4%, variando entre 8,4% (em indivíduos com menos de 60 anos) e 19% (indivíduos acima de 80 anos); mostraram, ainda, associação significativa entre OS e o uso de multivitaminicos, mas ponderou que essa associação pode ser resultado do fato de que os portadores de OS catalogados no estudo estivessem ingerindo vitaminas numa tentativa de melhorar tal condição (MOSS *et al.*, 2000). Investigando o efeito de suplementação com vitaminas C e E em diabéticos e acessando parâmetros da superfície ocular (BUT, SCH, e níveis de óxido nítrico na lágrima), Peponis *et al.* (2002) concluíram que antioxidantes como as vitaminas C e E provavelmente têm papel importante na redução do dano oxidativo produzido pelo óxido nítrico e outros importantes radicais livres, que contribuem para a melhora do ambiente da superfície ocular.

O tratamento do OS é multifatorial (FARRIS, 1991). Diversos parâmetros devem ser considerados, como a etiologia e a severidade da doença. Uma boa anamnese é fundamental para o seu direcionamento. Com isso, o tratamento do OS pode ser dividido didaticamente em várias categorias: [1] controle de fatores externos, [2] correção das alterações palpebrais e do piscar, [3] preservação de lágrima, [4] suplementação da lágrima, [5] estimulação da lágrima/melhora da inflamação da superfície ocular/melhora sintomatológica, [6] tratamento da disfunção das glândulas de Meibomius e [7] outras drogas. Cada caso deve ser analisado separadamente, visto que para um mesmo paciente pode estar indicada uma ou mais opções de tratamento (FREITAS *et al.*, 2002).

A suplementação oral com ácidos graxos essenciais (AGE) do tipo ômega 3 (AGE-3) ou ômega 6 (AGE 6) traz benefício para a maioria dos pacientes com OS (BARABINO *et al.*, 2003; HORROBIN, 1986). Os AGE possuem propriedades antiinflamatórias naturais (JAMES *et al.* (2000). Apresentam, ainda, capacidade para aliviar os sintomas de artrite e outras doenças auto-imunes (HOLLY, 1973; HOLLY & LEMP, 1977). A maioria dos sintomas do OS devem-se à inflamação crônica da unidade lacrimal funcional, e podem evoluir para a perda da integridade e da função normal do FL, o que leva à redução da habilidade da superfície ocular em responder aos desafios do meio ambiente (STERN *et al.*, 2004). Essa inflamação pode ser resultante de doença sistêmica auto-imune ou evento auto-imune local. Além da sua capacidade antiinflamatória, os AGE, como o OL, também parecem ter ação na produção de ácidos graxos de melhor qualidade pelas glândulas meibomianas, o que contribuiria para melhorar a estabilidade da camada externa gordurosa do FL, responsável por diminuir sua evaporação, e poderia ajudar a explicar sua ação na melhora dos sinais e sintomas de CCS/OS (BARABINO *et al.*, 2003). O mecanismo de ação dos AGE como auxiliar no tratamento de portadores de CCS/OS passa, então, pela diminuição da inflamação da superfície ocular, pelo aumento e estabilização da camada lipídica e pela melhora das condições fisiológicas da glândula lacrimal e da superfície ocular (células caliciformes produtoras de mucina e glândulas lacrimais acessórias conjuntivais). Sua ação antiinflamatória possivelmente desencadeia aumento da produção da lágrima e aumento da secreção de mucina (MILJANOVIC *et al.*, 2005).

São fontes de AGE do tipo ômega 3 as nozes, a semente de soja, os óleos de canola e linhaça, além de peixes como o salmão, atum e bacalhau. O ômega 6 é encontrado em óleos utilizados no cozimento de alimentos, como os óleos de girassol, milho e soja (BROWN *et al.*, 1998). Recente estudo, que analisou de forma cruzada os dados de 32.470 profissionais de saúde do sexo feminino envolvidas no Women's Health Study (WHS), com idades entre 45 e 84 anos e que informaram sobre sua dieta e sobre a existência de deficiência lacrimal e OS, concluiu que a ingestão suplementar de ácidos graxos essenciais do tipo ômega 3 está associada a incidência diminuída de OS em mulheres (MILJANOVIC *et al.*, 2005). A dose diária de OL como auxiliar nos quadros de OS/CCS, associados ou

não à SS, em geral administrada via oral por meio de cápsulas, pois a ingestão do óleo puro é muito desagradável ao paladar, não deve exceder 2g (LÉON *et al.*, 2002). Doses maiores de até 4g ao dia ou mais têm sido recomendadas para portadores de deficiência lacrimal de forma empírica. Lemay *et al.* (2002) sugerem dieta de 40g / dia de OL para compará-la com reposição hormonal em mulheres na menopausa e hipercolesterolêmicas. Cuidado deve ser tomado quanto ao efeito colateral mais conhecido do uso oral do OL, que é o aumento do trânsito gastrointestinal (MERIER *et al.*, 1990). Sua administração deve ser sugerida após as refeições, podendo ser fracionada em mais de uma tomada. No entanto, a absorção do OL parece estar aumentada quando ele é ingerido após a principal refeição diária, ainda que tal fato careça de investigação mais aprofundada (LÉON *et al.*, 2002).

Além de sua ação antiinflamatória, o OL tem outros potenciais mecanismos benéficos sobre a superfície ocular: melhora da secreção meibomiana; melhora da qualidade da secreção lacrimal e diminuição da evaporação; otimização funcional das células caliciformes, com conseqüente melhora da secreção de mucina, o que muda a natureza hidrofóbica do epitélio da superfície ocular, tornando-a hidrofílica e permite melhor lubrificação e nutrição; melhora da adesão dos microvilos das células epiteliais (AMBRÓSIO JR. *et al.*, 2002).

O presente estudo avaliou de forma subjetiva os sintomas e de forma objetiva os sinais da superfície ocular de portadores de OS, associado à SS, para tentar avaliar o papel do OL como auxiliar no tratamento do quadro ocular desses indivíduos. A citologia de impressão conjuntival foi utilizada no presente estudo para comprovar de forma objetiva a melhora do quadro inflamatório da superfície ocular. A detecção do HLA-DR em células epiteliais da superfície ocular já foi demonstrada, com aumento significativo deste marcador inflamatório em olhos de portadores de OS, quando comparado a indivíduos normais (PISELLA *et al.*, 2000), e importante correlação com a severidade do quadro de OS (TSUBOTA *et al.*, 1999a). Não foi encontrado registro na literatura de estudo que tenha testado a eficácia do OL oral como auxiliar no tratamento de CCS/OS de portadores da SS.

A Tabela 1 (página 68) apresenta a média e o desvio padrão no início e ao final do tratamento para o teste BUT avaliado no presente estudo. No início do

tratamento, os grupos são bastante semelhantes com relação à média e à variabilidade. No final do tratamento, observa-se aumento na média dos grupos 1 e 2, o que não ocorre no grupo 3, como se pode observar nos Gráficos 1 e 2 (página 69).

Pelo diagrama de dispersão apresentado no Gráfico 3 (página 70) e nos Gráficos 19, 20 e 21 (Anexo X, páginas 124 e 125), é razoável pensar que, em cada grupo, existe uma relação linear entre as medidas do teste BUT inicial e final.

Portanto, inicialmente ajustou-se um modelo de retas para cada grupo, com análise de covariância (ANCOVA), tendo como fator os grupos, e como regressor a medida inicial para o teste BUT. O modelo completo é escrito como segue:

$$\text{BUT}_f = \mu + \text{Grupos} + \text{Grupos} * \text{BUT}_i + \text{Erro}$$

Como pode ser observado nas Tabelas 2 e 3 (páginas 70 e 71), o termo correspondente à interação não é significativo, indicando que as retas em cada grupo apresentam a mesma inclinação. Os gráficos de resíduos (Gráfico 4, página 71, e Gráfico 20, Anexo X, página 124), mostram que pode ser admitida normalidade e variância constante para os erros do modelo analisado para o teste BUT.

Portanto, para comparar os grupos com relação ao teste BUT, ajustou-se um modelo sem interação e fizeram-se as comparações múltiplas pelo teste de Tukey.

O modelo de retas paralelas é representado como segue:

$$\text{BUT } f = \mu + \text{Grupos} + \text{BUT } i + \text{Erro}$$

Pelos gráficos (Gráficos 20 e 21, Anexo X, páginas 124 e 125), pode-se admitir que este modelo seja adequado para a análise do teste BUT e que apresenta erros normais com variância constante.

Analisando a Tabela 4 (página 72), verifica-se que não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2 (p-valor = 0,2287), mas aparece diferença significativa entre o grupo 3 e os grupos 1 (p-valor < 0,0001) e 2 (p-valor = 0,0082),

o que indica um aumento significativo dos valores médios do teste de BUT no final do tratamento para os grupos 1 e 2 (OL 1 e 2 gramas/dia), quando comparados com o grupo 3 (controle). Esses achados diferem dos de Barabino *et al.* (2003), que acompanharam, durante 45 dias, pacientes portadores de OS, confirmado pelos testes de SCH, BUT, Lizamina Verde, com os indivíduos subdivididos em três grupos, antes e após a ingestão de ácido linolêico (28.5g) e de ácido gama-linolêico (15mg), que estão entre os componentes do OL, e não encontraram melhora significativa do BUT e do SCH ao final do estudo nos grupos tratados. Existe estudo que relata como possíveis mecanismo do OL (AGE n-3), melhora da fluidez da secreção meibomiana, o que , aumenta a ação da fração lipídica, diminuindo a evaporação (SULLIVAN, 2002), o que poderia explicar a maior estabilidade do FL após ingestão do OL, com o conseqüente aumento no tempo do BUT. Ambrósio Jr. *et al.*, 2002, também relacionam entre os possíveis mecanismos de ação do OL (n-3 AGE), impacto na estrutura das membranas celulares da superfície ocular, o que desencadeia efeito positivo nas microvilosidades epiteliais, que repercute com aumento da adesão epitelial, tendo também como conseqüência, maior estabilidade do FL, o que concorre para explicar o aumento do tempo do BUT, após ingestão de OL, ou de dieta rica em AGE n-3.

Tabela 1 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Média e desvio padrão das variáveis BUT inicial e BUT final.

| Grupos | BUT inicial | | BUT final | |
|--------|-------------|---------------|-----------|---------------|
| | Média | Desvio Padrão | Média | Desvio Padrão |
| 1 | 4,042 | 1,712 | 5,000 | 1,719 |
| 2 | 3,917 | 1,104 | 4,583 | 1,084 |
| 3 | 4,423 | 1,644 | 4,538 | 1,797 |

Gráfico 1 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para o teste BUT inicial.

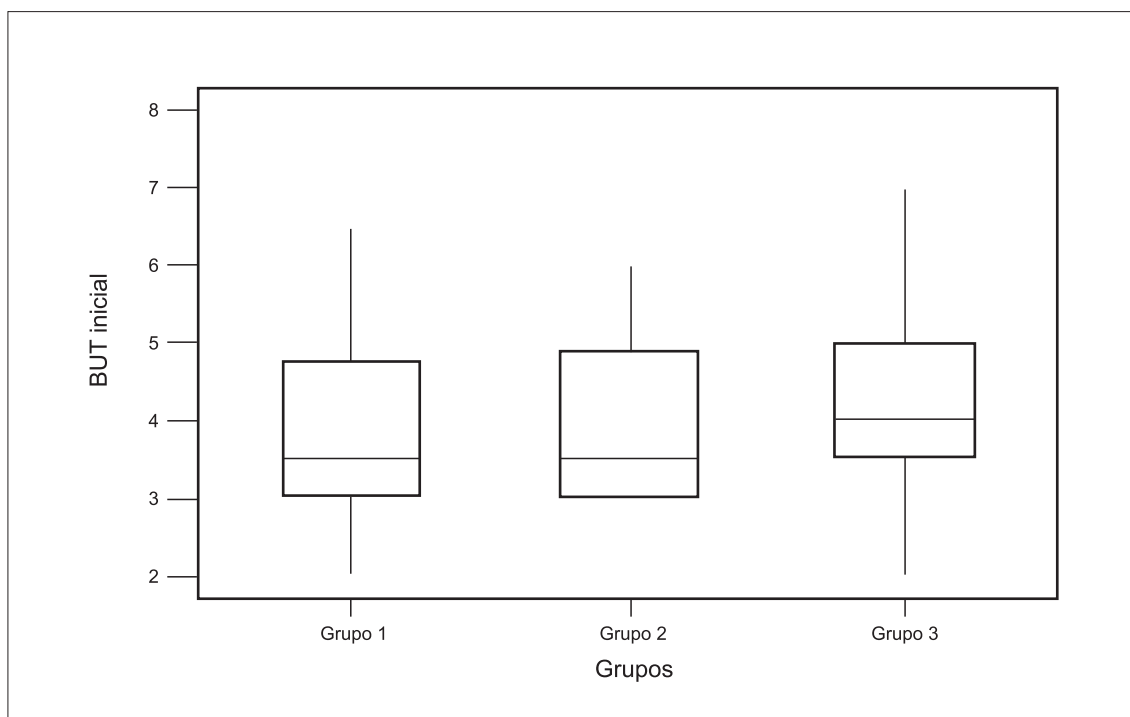


Gráfico 2 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para o teste BUT final.

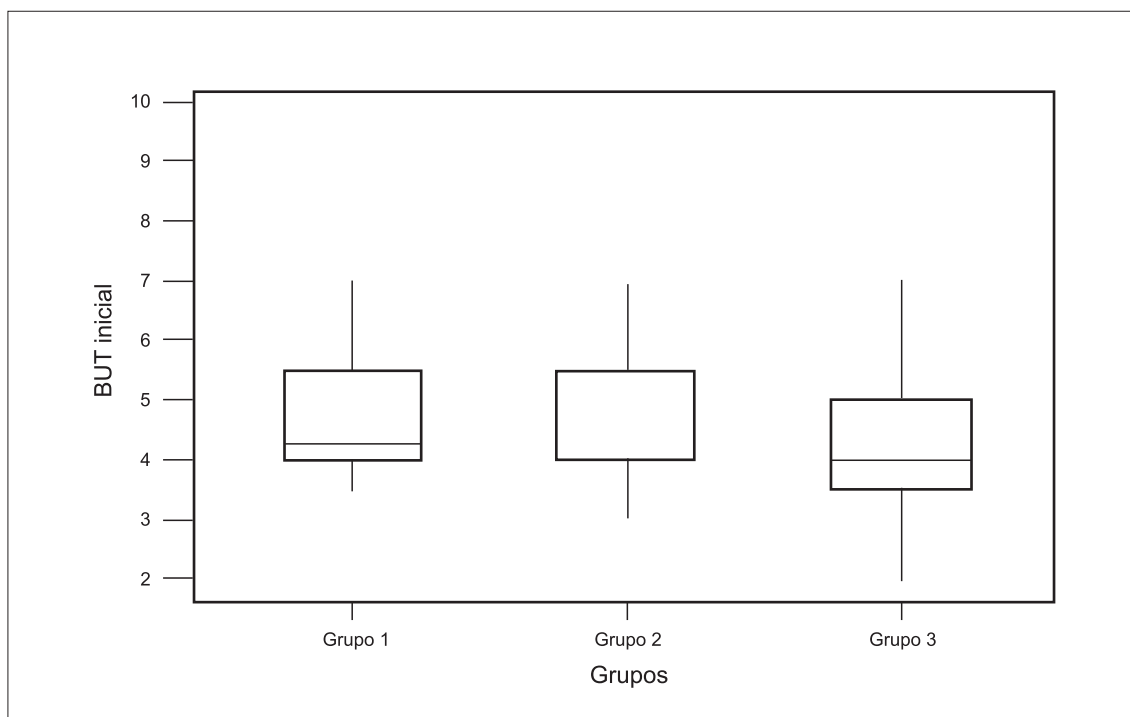


Gráfico 3 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Diagrama de dispersão por grupo (BUT).

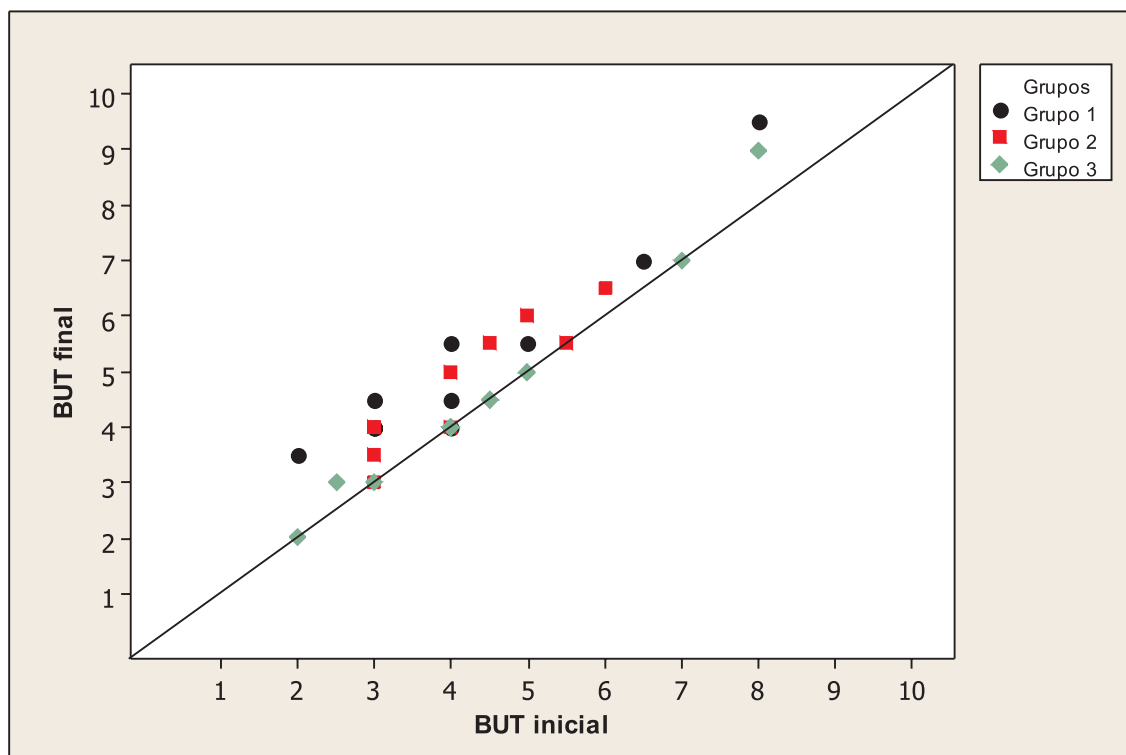


Tabela 2 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo completo (BUT).

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|----------|
| BUT_i | 1 | 63,503 | 63,503 | 352,64 | < 0,0001 |
| Grupos | 2 | 1,655 | 0,828 | 4,60 | 0,0180 |
| Grupos*BUT_i | 2 | 0,390 | 0,195 | 1,08 | 0,3510 |
| Erro | 31 | 5,582 | 0,180 | | |
| Total | 36 | 71,130 | | | |

Gráfico 4 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo (BUT final).

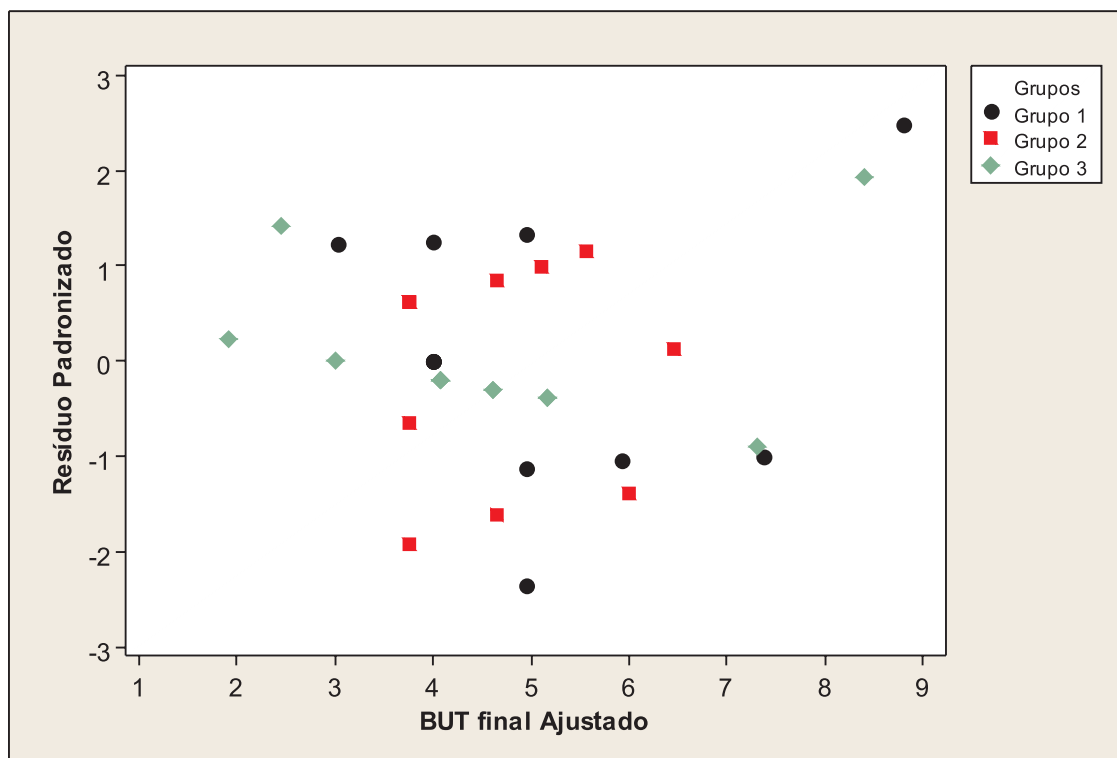


Tabela 3 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo retas paralelas: teste BUT inicial.

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|----------|
| BUT _i | 1 | 78,175 | 78,175 | 431,92 | < 0,0001 |
| Grupos | 2 | 4,540 | 2,270 | 12,54 | < 0,0001 |
| Erro | 33 | 5,973 | 0,181 | | |
| Total | 36 | 88,688 | | | |

Tabela 4 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Comparações entre os Grupos, com relação ao valor do BUT, pelo teste de Tukey.

| Comparando Grupos | Diferença de Médias | Desvio padrão da diferença | Valor da Estatística T | P - valor |
|-------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|-----------|
| Grupo 2 - Grupo 1 | -0,2916 | 0,1738 | -1,678 | 0,2287 |
| Grupo 3 - Grupo 1 | -0,8432 | 0,1713 | -4,923 | 0,0001 |
| Grupo 3 - Grupo 2 | -0,5516 | 0,1720 | -3,206 | 0,0082 |

Com relação ao teste SCH, no início do tratamento, os grupos 2 e 3 são bastante semelhantes em relação à média e variabilidade, e o grupo 1 apresenta média menor que os outros grupos, com maior dispersão. No final do tratamento, observa-se uma redução na variabilidade do grupo 1 e as médias ficam próximas. Isso se verifica na Tabela 5 (página 73), e nos Gráficos 5 e 6 (página 74). Observa-se que há uma evolução na média dos grupos 1 e 2 (OL 1 e 2 g/dia), o que não ocorre no grupo 3 (controle).

Pelo diagrama de dispersão apresentado no Gráfico 7 (página 75), é razoável pensar que, em cada grupo, existe uma relação linear entre as medidas do teste SCH inicial e final. Portanto, inicialmente, ajustou-se um modelo de retas para cada grupo, ou seja, um modelo de ANCOVA, tendo como fator os grupos e como regressor a medida inicial para o teste SCH. O modelo completo é descrito como segue:

$$SCH_f = \mu + \text{Grupos} + \text{Grupos} * SCH_i + \text{Erro}$$

Como se pode observar na Tabela 6 (página 75), o termo correspondente à interação não é significativo, indicando que as retas em cada grupo apresentam a mesma inclinação. A Tabela 7 (página 76) apresenta ANCOVA para o modelo completo do teste de Schirmer. Os gráficos 8, 9, 22 e 23, mostrando resíduos para o teste de Schirmer (páginas 76 e 77 e Anexo X, páginas 125 e 126), demonstram que pode-se admitir normalidade e variância constante para os erros do modelo analisado.

Portanto, para comparar os grupos com relação ao teste de SCH, ajustou-se o modelo sem interação e fizeram-se comparações múltiplas pelo teste de Tukey. O modelo de retas paralelas é representado como segue:

$$\text{SCHf} = \mu + \text{Grupos} + \text{SCHi} + \text{Erro}$$

(SCHf= Schirmer final; SCHi=Schirmer inicial)

Pelos Gráficos 9 (página 77), 22 e 23, (Anexo X, páginas 125 e 126) pode-se aceitar que o modelo apresentado é o adequado para a análise dos resultados do teste SCH, revelando erros normais com variância constante.

O teste de Tukey foi realizado para efetuar a comparação de todos os grupos entre si com relação ao teste SCH, cujos resultados estão apresentados na Tabela 8 (página 77). Analisando a tabela, verifica-se que não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2 (p -valor = 0,0520), mas encontra-se tal diferença entre o grupo 3 e os grupos 1 (p -valor < 0,0001) e 2 (p -valor = 0,0023), o que indica um aumento significativo dos valores médios do teste de SCH no final do tratamento para os grupos 1 e 2 quando comparados com o grupo 3 (controle). Esse achado também difere dos encontrados na literatura pesquisada, mencionada anteriormente (BARABINO *et al.*, 2003). No entanto, Johanson *et al.* (2001), demonstraram efeitos positivos nos sintomas de ressecamento oral em pacientes portadores de SS avaliados mediante questionário adaptado, achados de placas dentárias, sangramento gengival e análise microbiológica de secreção bucal, após uso local de solução, contendo extrato de OL associado ou não à clorexidina por três semanas, também provavelmente por diminuição da inflamação local, com melhora significativa dos sintomas nos dois grupos estudados, achados associados à melhora quantitativa e qualitativa da secreção salivar ($p < 0.05$ para solução oral com OL somente e $p < 0,001$ para a solução oral associada de OL e clorexidina).

Tabela 5 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Média e desvio padrão das variáveis SCH inicial (SCHi) e SCH final (SCHf).

| Grupos | SCH i | | SCH f | |
|--------|-------|---------------|-------|---------------|
| | Média | Desvio Padrão | Média | Desvio Padrão |
| 1 | 7,292 | 1,725 | 8,167 | 1,838 |
| 2 | 7,958 | 1,529 | 8,500 | 1,732 |
| 3 | 8,269 | 0,992 | 8,269 | 1,183 |

Gráfico 5 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para o teste de SCH inicial.

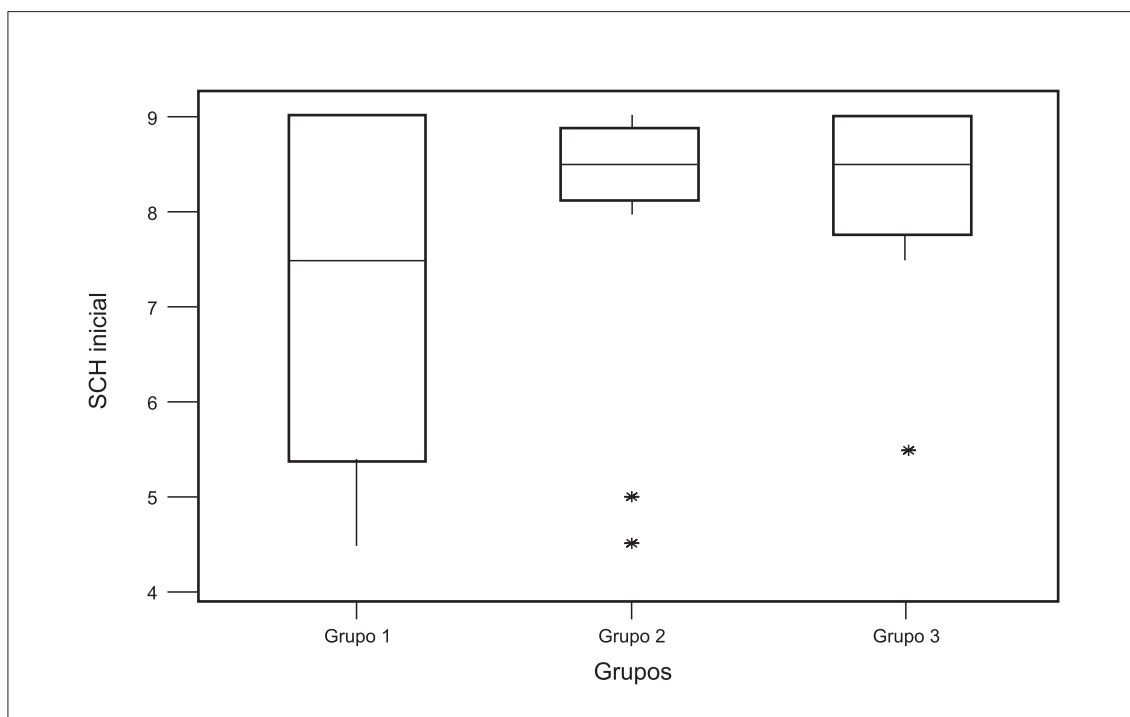


Gráfico 6 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para o teste SCH final.

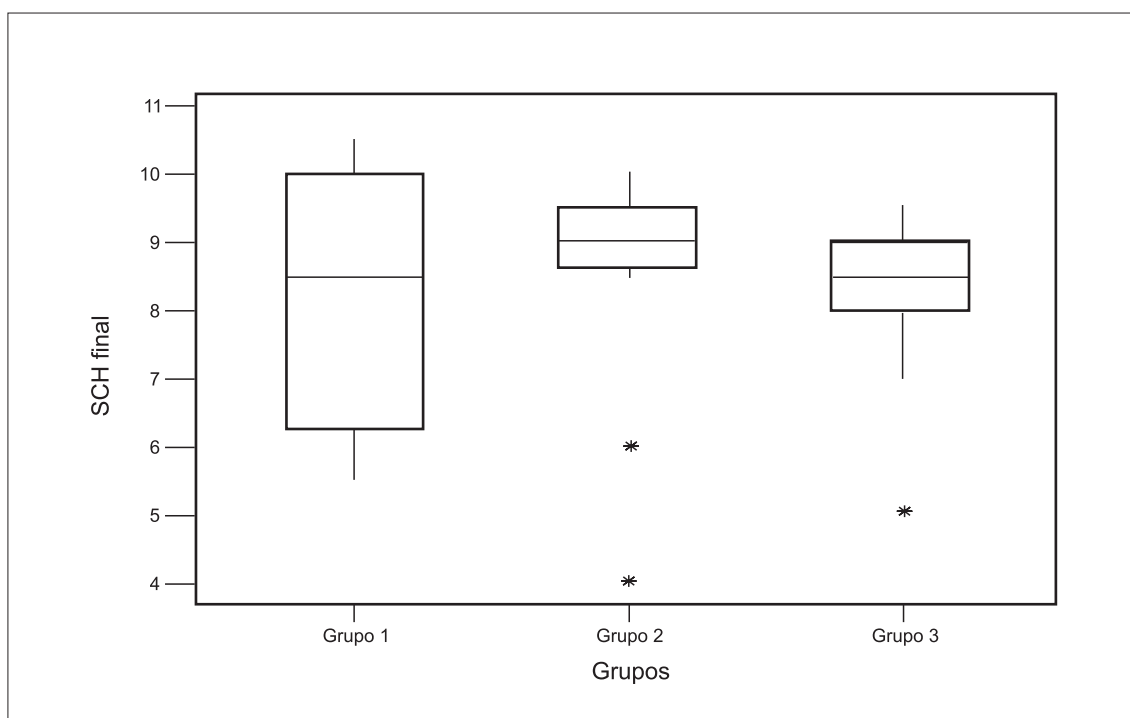


Gráfico 7 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Diagrama de dispersão por grupo para o teste de SCH.

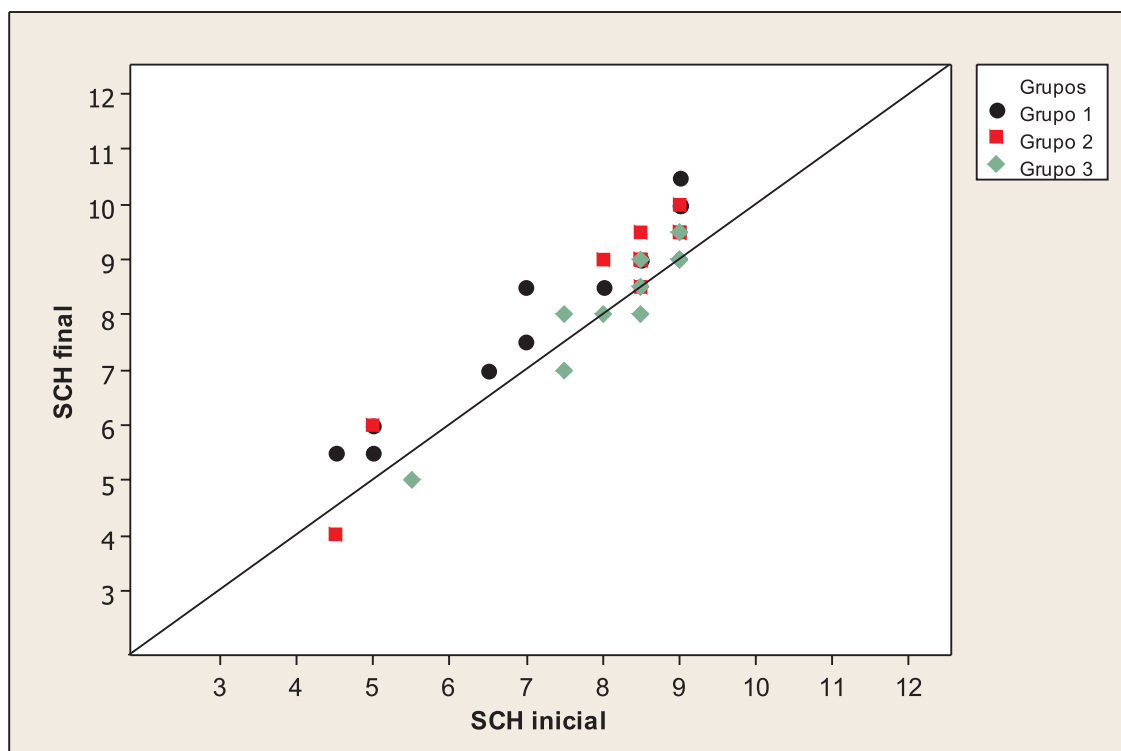


Tabela 6 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo completo, para o teste SCH.

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|---------|
| Grupos | 2 | 0,458 | 0,229 | 1,50 | 0,238 |
| SCHi | 1 | 70,240 | 70,240 | 461,11 | 0,000 |
| Grupos*SCHi | 2 | 0,106 | 0,053 | 0,35 | 0,709 |
| Erro | 31 | 4,722 | 0,152 | | |
| Total | 36 | 75,526 | | | |

Gráfico 8 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo, para o teste SCH.

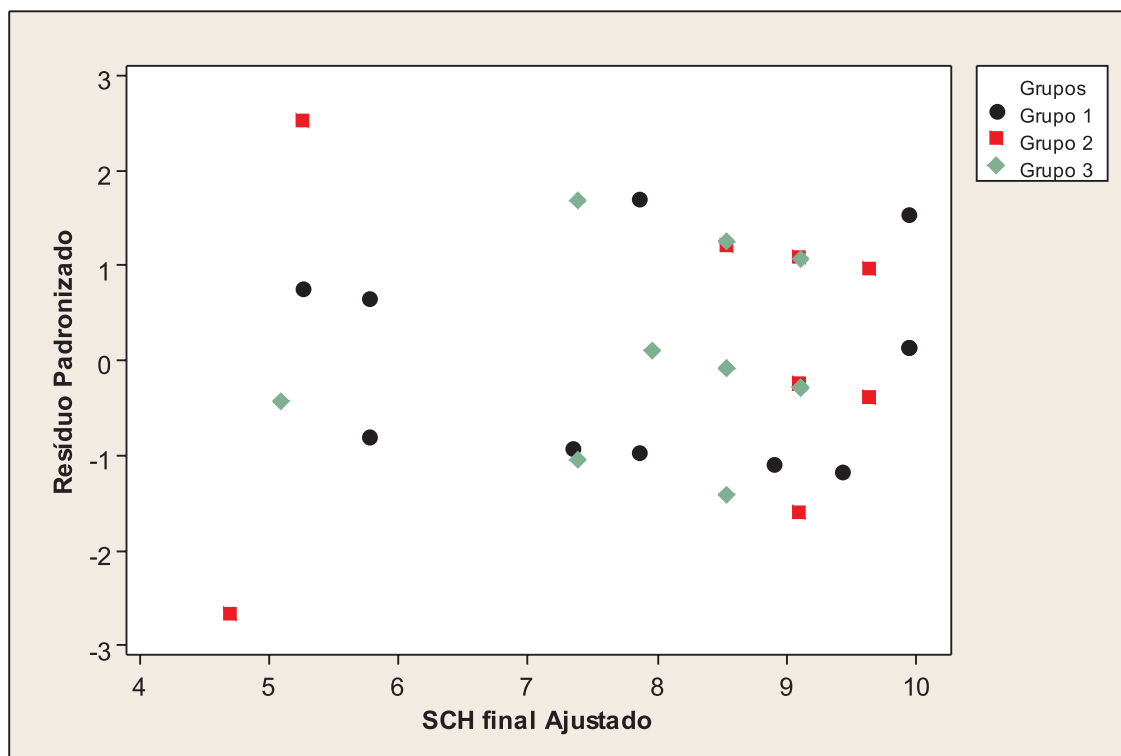


Tabela 7 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo de retas paralelas para o teste SCH.

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|---------|
| Grupos | 2 | 5,358 | 2,679 | 18,31 | 0,000 |
| SCHf | 1 | 82,146 | 82,146 | 561,49 | 0,000 |
| Erro | 33 | 4,828 | 0,146 | | |
| Total | 36 | 92,332 | | | |

Gráfico 9 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (teste de SCH).

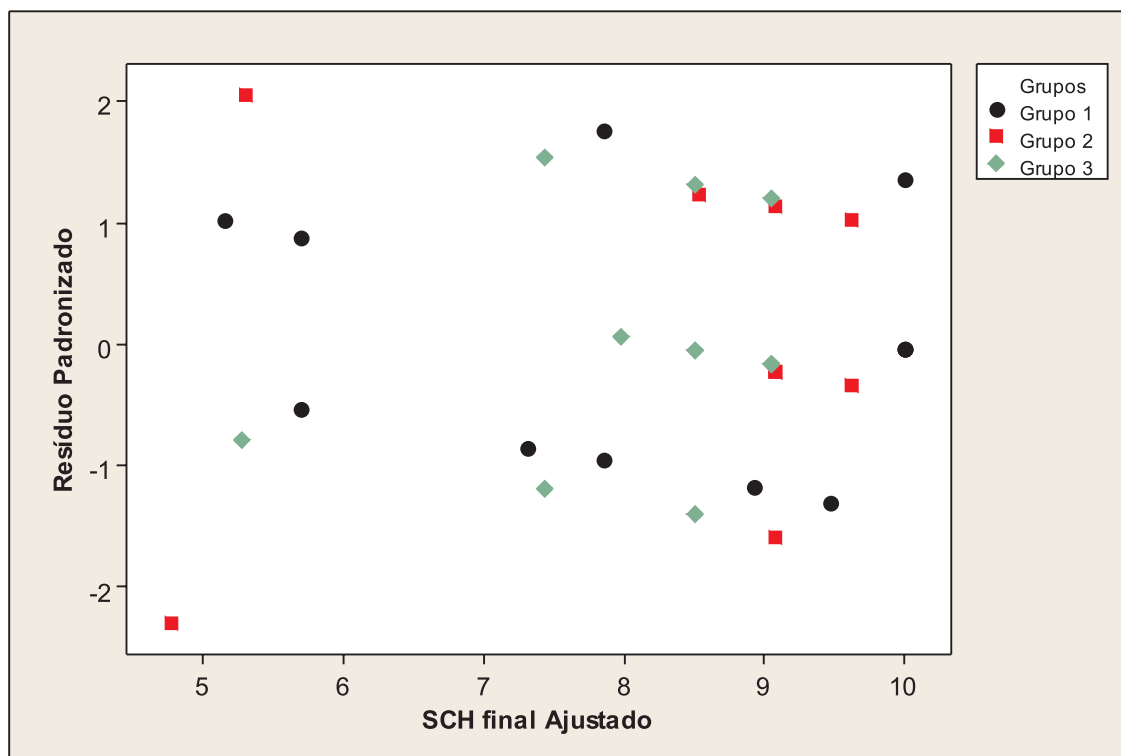


Tabela 8 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Comparações entre os Grupos para o teste de SCH.

| Comparando Grupos | Diferença de Médias | Desvio padrão da diferença | Valor da Estatística T | P - valor |
|-------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|-----------|
| Grupo 2 - Grupo 1 | -0,3875 | 0,1591 | -2,436 | 0,0520 |
| Grupo 3 - Grupo 1 | -0,9544 | 0,1595 | -5,984 | < 0,0001 |
| Grupo 3 - Grupo 2 | -0,669 | 0,1538 | -3,687 | 0,0023 |

Com relação ao teste de OSDI[®], no início do tratamento, os grupos 1 e 2 são semelhantes em relação à média e variabilidade, e o grupo 3 apresenta média menor que os outros grupos e com pequena dispersão. Ao final do tratamento, observa-se uma redução na variabilidade do grupo 1 e as médias ficam próximas, conforme a Tabela 9 (página 79) e os Gráficos 10 e 11 (página 80). Observa-se que há evolução na média dos grupos 1 e 2, o que não ocorre no grupo 3.

Pelo diagrama de dispersão, mostrado no Gráfico 12 (página 81), é aparente que, em cada grupo, existe uma relação linear entre as medidas do teste OSDI® inicial e final. Portanto, inicialmente ajustou-se um modelo de retas para cada grupo, ou seja, um modelo de ANCOVA, tendo como fator os grupos e, como regressor, a medida inicial para o teste OSDI®. O modelo completo é escrito como segue:

$$\text{OSDI}_f = \mu + \text{Grupos} + \text{Grupos} * \text{OSDI}_i + \text{Erro}$$

(OSDI_f= OSDI final; OSDI_i= OSDI inicial)

Como observa-se, na Tabela 10 (página 81), que apresenta a média e o desvio padrão das variáveis do teste OSDI® inicial e OSDI® final, o termo correspondente à interação é significativo, no entanto, como o P-valor está próximo do limite de 5%, é bem possível que o modelo de uma reta para cada grupo com a mesma inclinação apresente um melhor ajuste. Os Gráficos de resíduos (Gráficos 13 e 14, páginas 82 e 83) mostram que pode-se admitir normalidade e variância constante para os erros do modelo analisado. As Tabelas 11 e 12 (páginas 82 e 83) apresentam ANCOVA para o modelo completo (teste OSDI® inicial) e para o modelo de retas paralelas (questionário OSDI®).

Portanto, para comparar os grupos com relação ao teste OSDI®, ajustou-se o modelo sem interação e fizeram-se comparações múltiplas pelo teste de Tukey.

O modelo de retas paralelas é representado como segue:

$$\text{OSDI}_f = \mu + \text{Grupos} + \text{OSDI}_i + \text{Erro}$$

Portanto, pelos Gráficos de resíduos 13 e 14 (páginas 82 e 83), e também pelos Gráficos 24 e 25 (Anexo X, páginas 126 e 127) para o teste OSDI®, pode-se admitir que o modelo apresentado é adequado, revelando erros normais e com variância constante.

ANCOVA foi realizada para efetuar a comparação de todos os grupos entre si, com os resultados apresentados na Tabela 11 (página 82).

Analisando a Tabela 12 (página 83), que apresenta comparações entre os grupos com relação ao questionário OSDI®, verifica-se que não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2 (p-valor = 0,8852), mas encontrou-se diferença significativa entre o grupo 3 e os grupos 1 (p-valor = 0,0001) e 2 (p-valor = 0,0002), o que indica um aumento significativo dos valores médios do teste de OSDI® no final do tratamento para os grupos 1 e 2, quando comparados com o grupo 3 (controle). Esses resultados são semelhantes aos de Barabino *et al.* (2003), que, em estudo já mencionado, encontraram melhora significativa ($p < 0.005$) dos sintomas baseados nos índices de questionário adaptado para esse fim ao final do estudo nos grupos tratados com ácido linolêico (28.5g) e com ácido gama-linolêico (15mg), quando comparados ao grupo controle não-tratado. Essa diminuição de sintomas de OS, que é um quadro eminentemente inflamatório, também foi confirmada por outros estudos, que relacionaram o consumo de AGE com a diminuição de sintomas e sinais inflamatórios em voluntários portadores de artrite reumatóide (JAMES *et al.*, 2000) e ingestão suplementar de AGE, que estaria associada à menor incidência de sinais e sintomas de OS/CCS (MILJANOVIC *et al.*, 2005). Melhora de sintomas em resposta a questionário adaptado, e de sinais de achados como placas dentárias, sangramento gengival e análise microbiológica de secreção bucal, após uso local de solução contendo extrato de OL associado ou não a clorexidina, também foi reportado, em estudo já mencionado (JOHANSON *et al.*, 2001)

Tabela 9 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Média e desvio padrão das variáveis OSDI® inicial (OSDI i) e OSDI® final (OSDI f).

| Grupos | OSDIi | | OSDI f | |
|--------|-------|---------------|--------|---------------|
| | Média | Desvio Padrão | Média | Desvio Padrão |
| 1 | 51,23 | 9,16 | 48,40 | 11,70 |
| 2 | 50,83 | 6,73 | 48,47 | 6,25 |
| 3 | 45,06 | 5,86 | 47,17 | 6,06 |

Gráfico 10 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para OSDI® inicial.

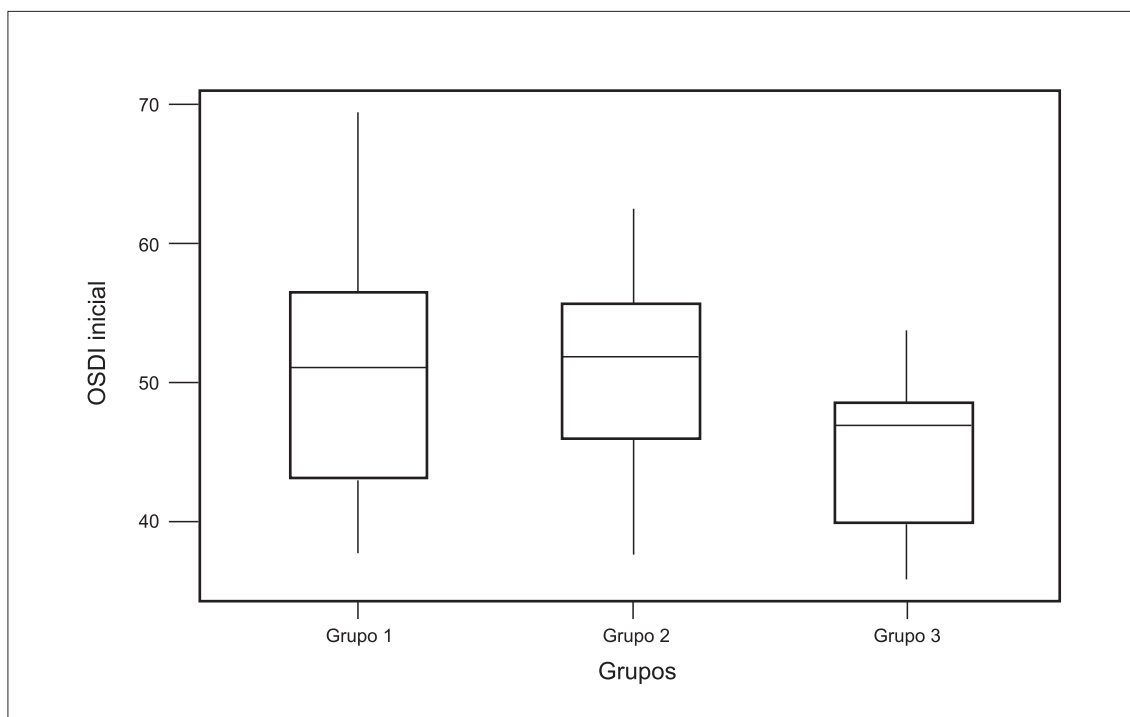


Gráfico 11 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Boxplot para OSDI® final.

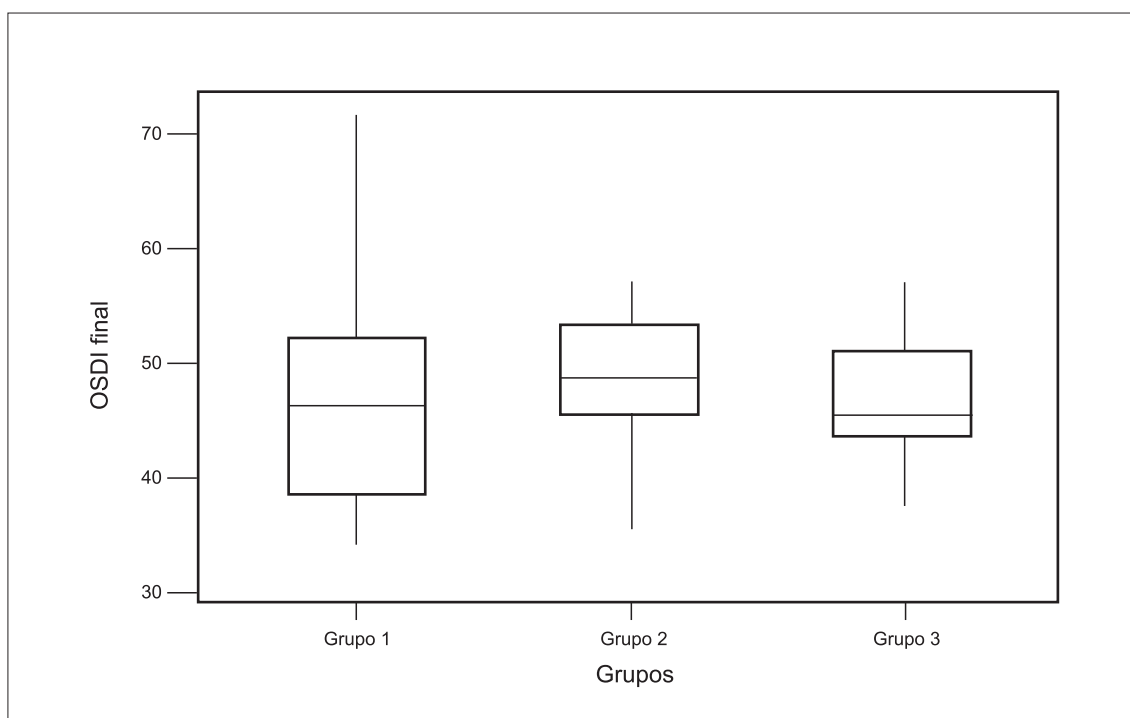


Gráfico 12 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Diagrama de dispersão para OSDI® inicial versus OSDI® final.

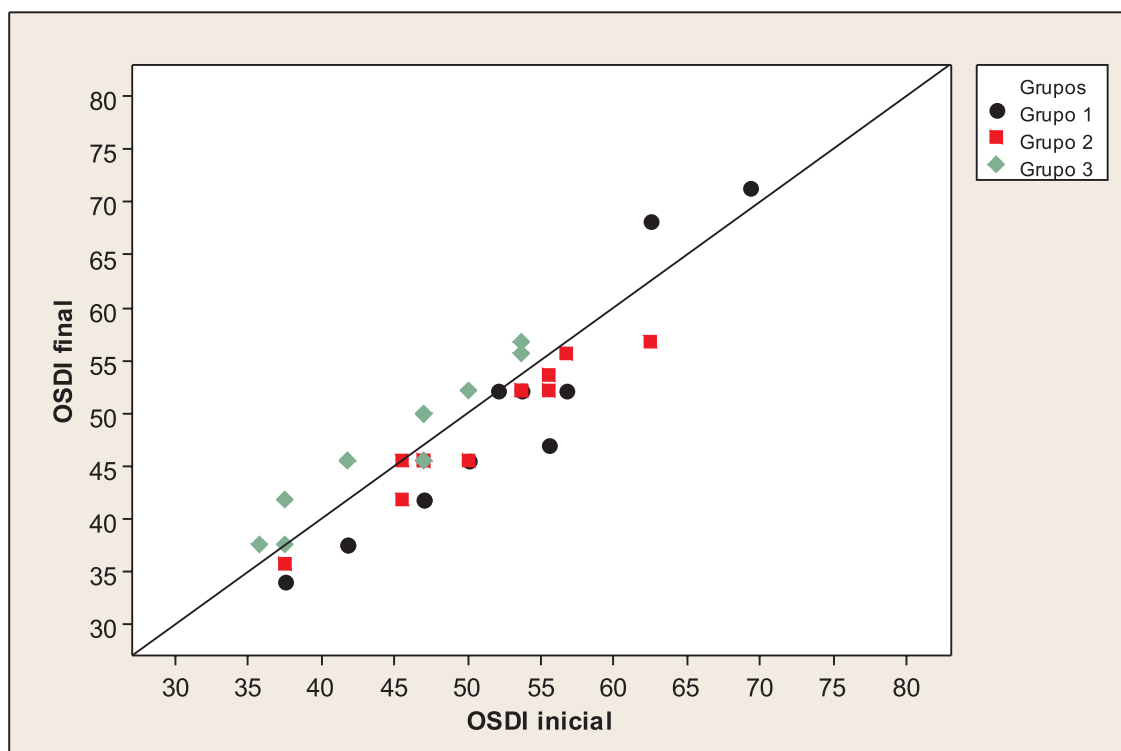


Tabela 10 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo completo (teste OSDI® inicial).

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|---------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|---------|
| Grupos | 2 | 54,29 | 27,15 | 4,61 | 0,018 |
| OSDIi | 1 | 1.753,99 | 1.753,99 | 298,14 | 0,000 |
| Grupos*OSDIi | 2 | 39,91 | 19,96 | 3,39 | 0,047 |
| Erro | 31 | 182,38 | 5,88 | | |
| Total | 36 | 2.030,57 | | | |

Gráfico 13 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduos versus valores ajustados para o modelo completo (questionário OSDI®).

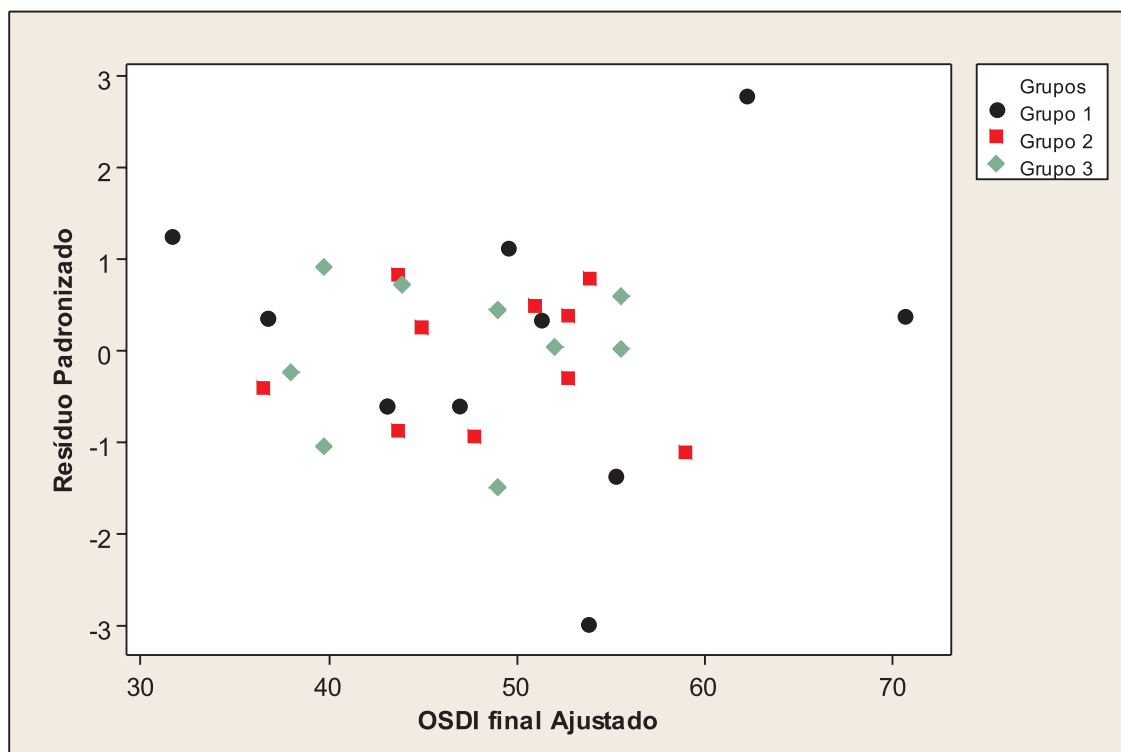


Tabela 11 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. ANCOVA para o modelo de retas paralelas (questionário OSDI®).

| Fonte de variação | Graus de liberdade | Soma de quadrados | Quadrado médio | F | P-valor |
|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|--------|----------|
| Grupos | 2 | 197,04 | 98,52 | 14,63 | < 0,0001 |
| OSDIi | 1 | 2.152,86 | 2.152,86 | 319,60 | < 0,0001 |
| Erro | 31 | 222,29 | 6,74 | | |
| Total | 36 | 2.572,19 | | | |

Gráfico 14 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 – 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduos versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas. OSDI® final.

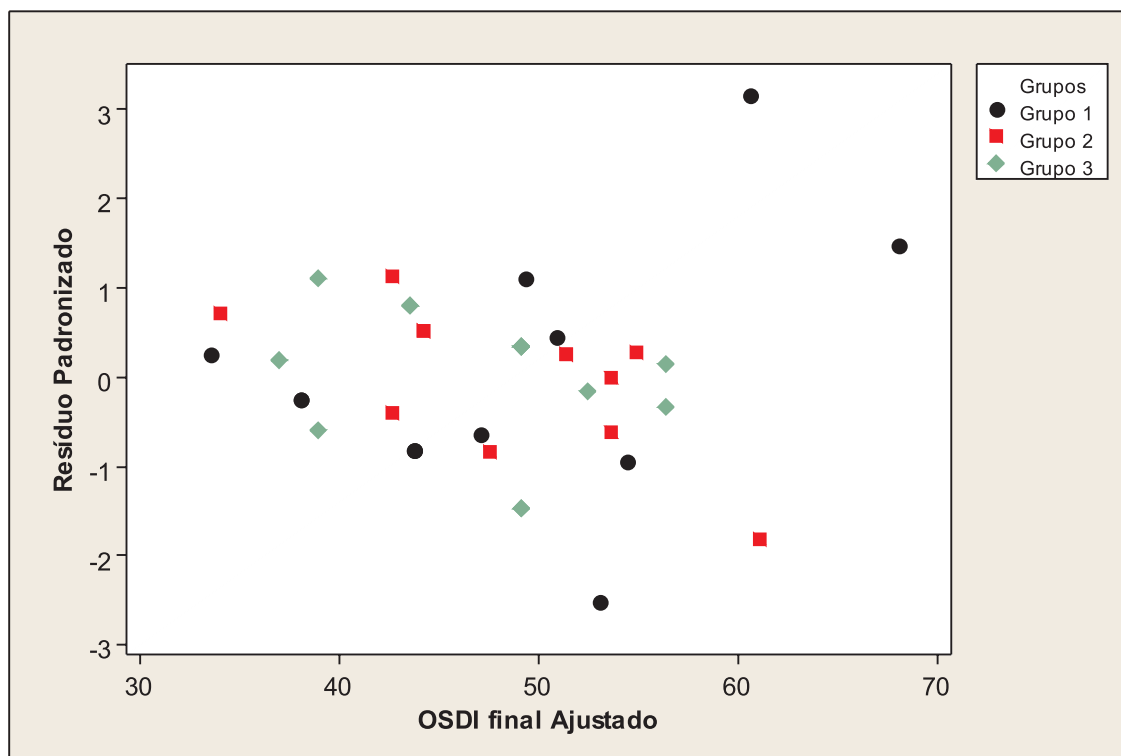


Tabela 12 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Comparações entre os Grupos (questionário OSDI®).

| Comparando Grupos | Diferença de Médias | Desvio padrão da diferença | Valor da Estatística T | P - valor |
|-------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|-----------|
| Grupo 2 - Grupo 1 | 0,4994 | 1,0600 | 0,4712 | 0,8852 |
| Grupo 3 - Grupo 1 | 5,4483 | 1,1040 | 4,9346 | 0,0001 |
| Grupo 3 - Grupo 2 | 4,9490 | 1,0960 | 4,5140 | 0,0002 |

Com relação à citologia de impressão (CI), os indivíduos foram subdivididos em classes A, B e C, de acordo com a pontuação obtida nos exames da conjuntiva superior e temporal, no início e no final do tratamento, como já descrito (pontuação maior significando menos eficácia no tratamento). Os Gráficos 15 e 16 (página 86) ilustram essa situação. A proporção de indivíduos relacionados como “classe A” no exame de citologia de impressão conjuntival, no início e ao final do tratamento em cada grupo, serviu como base para a comparação entre os grupos. Para comparar o resultado inicial com o resultado final em cada grupo, foi

utilizado o teste para proporções com dados emparelhados e, para comparar os grupos, foi realizado o teste para proporções com amostras independentes (Tabelas 13 e 14, página 87).

As Tabelas 25 a 30 (Anexo IX, páginas 118 a 123) apresentam os resultados da CI do OD superior e temporal inicial e final. As Tabelas 13, 14 e 15 (página 87) apresentam a análise dos dados relacionados à CI. Observa-se que houve melhora significativa ($p < 0,05$) ao final do tratamento para o grupo 1 (OL 1 grama/dia) no exame de citologia de impressão conjuntival do olho direito temporal e para o grupo 2 (OL 2 gramas/dia) no exame de citologia de impressão conjuntival do olho direito superior e temporal.

Para citologia de impressão do olho direito superior, não foi observada melhora significativa entre os grupos, quando comparamos o início com o final do tratamento (Tabelas 13 e 14, página 87).

No entanto, a observação da citologia de impressão do olho direito temporal (Tabelas 13 e 15, página 87), revela uma diferença significativa ($p < 0,05$), quando comparam-se os resultados ao final do tratamento, dos grupos 1 e 2 com os do grupo 3. No início do tratamento, os grupos apresentavam comportamento semelhante e, após o tratamento, os grupos tratados (1 e 2) apresentaram melhora significativa no nível de inflamação da superfície ocular, verificado pela técnica de CI, quando comparados ao grupo 3, não-tratado, o que está apresentado nas Tabelas 13, 14 e 15 (página 87). Esse achado comprova de forma objetiva a melhora da inflamação da superfície ocular de portadores de OS associado à SS após a ingestão de OL durante 180 dias, quando comparados com grupo não-tratado, e é semelhante ao que foi descrito por Barabino *et al.* (2003), que acompanharam, durante 45 dias, pacientes portadores de OS, confirmado entre outros exames por análise da inflamação da superfície ocular baseada na expressão do antígeno de histocompatibilidade classe II, HLA-DR, avaliado por exame histopatológico de amostras da conjuntiva bulbar, com os indivíduos subdivididos em três grupos, antes e após a ingestão de ácido linolêico (28.5g) e de ácido gama-linolêico (15mg), que estão entre os componentes do OL, encontrando melhora significativa ($p < 0,05$) da inflamação da superfície ocular nos grupos tratados quando comparados ao grupo tratado somente com placebo

e lágrimas artificiais. A diminuição da inflamação após ingestão de óleo de linhaça e óleo de peixe também foi demonstrada por estudos com voluntários saudáveis e com portadores de artrite reumatóide, nos quais se comprovou diminuição de, aproximadamente, 90% da produção de citocinas, do fator de necrose tumoral alfa e da interleucina-1 beta, todos intermediadores do processo inflamatório após dieta suplementar com esses AGE, o que está descrito em revisão da literatura descrita por James et al. (2000).

Apesar de as etiologias do OS serem variadas, fator comum a todos os processos patológicos da superfície ocular é a subjacente inflamação mediada por receptores de citocinas (ARAGONA *et al.*, 2001; PFLUGFELDER, 2004). Portanto, abordando esse processo inflamatório, seria teoricamente possível normalizar o reflexo neural entre a superfície ocular e as glândulas lacrimais, facilitando a cicatrização e a melhora das condições da superfície ocular (STERN *et al.*, 1998; STERN *et al.*, 2004). Diminuição da inflamação após ingestão de óleo de linhaça e óleo de peixe (n-3 AGE), já foi bem documentada (HOLLY, 1973; HOLLY & LEMP, 1977; CALDER, 1997; CALDER 1998; ALLEN, 1999; BROWN 2000).

O potencial antiinflamatório dos AGE, em especial o OL, é bem conhecido. Entre os possíveis mecanismos de ação do OL (n-3 AGE), estão suas ações antiinflamatória e imunomoduladora, com comprovado efeito inibitório competitivo na cascata inflamatória do ácido aracdônico (derivado do n-6), além de efeito modulador nas células imunes da superfície ocular (CALDER, 2001). O aumento na atividade das células caliciformes, com o conseqüente incremento na produção de mucina, bem como a melhora na fluidez da secreção meibomiana e sua conseqüente maior atuação no FL, com diminuição da evaporação, estariam relacionadas diretamente à ação antiinflamatória dos n-3 AGE tipo o OL (AMBRÓSIO Jr. *et al.*; 2002; SULLIVAN *et al.*, 2002)

O OL tem sido indicado como auxiliar no tratamento de doenças auto-imunes como LES e AR (CLARK *et al.*, 2001; LEIBA *et al.*, 2001).

A CI, com suas variações, é considerada um método eficaz para avaliar e quantificar a inflamação conjuntival (BYRNE & BURD, 1995; BAUDOIN *et al.*, 1997).

Gráfico 15 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Número de indivíduos por classe no exame de Citologia de Impressão Conjuntival superior do olho direito.

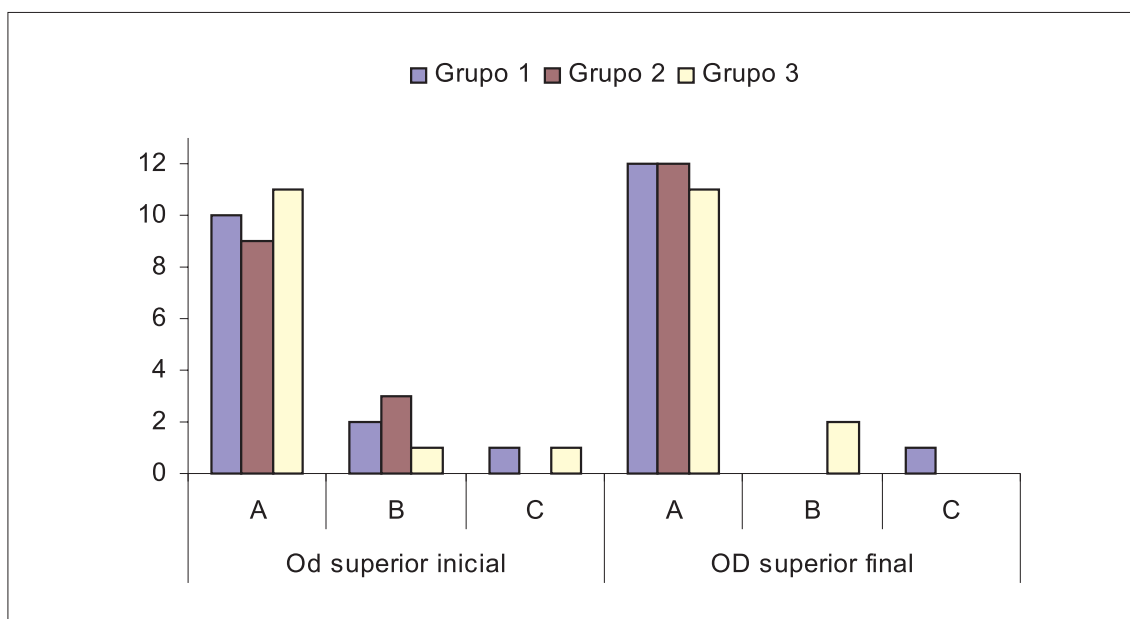


Gráfico 16 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Número de indivíduos por classe no exame de Citologia de Impressão Conjuntival temporal do olho direito.

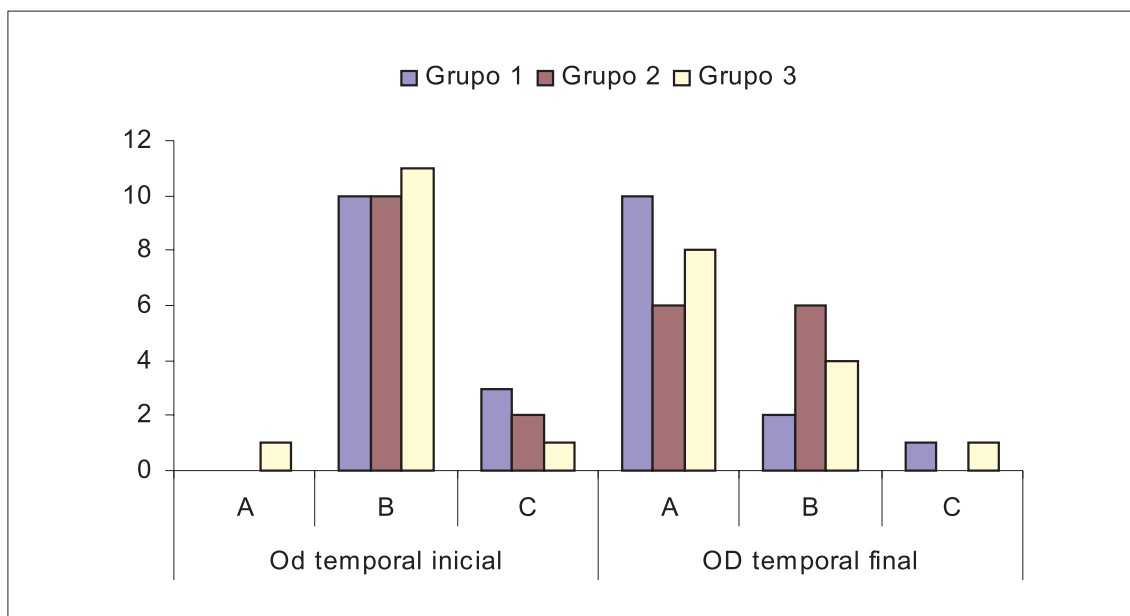


Tabela 13 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Proporção de indivíduos classificados como “A” em cada grupo, no início e no final do tratamento (exame de Citologia de Impressão).

| Citologia de Impressão | Proporção inicial | Proporção final | P-valor |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| Grupo 1 OD superior | 0,7692 | 0,9231 | 0,0787 |
| Grupo 1 OD temporal | 0,0000 | 0,9231 | 0,0008* |
| Grupo 2 OD superior | 0,7500 | 1,0000 | 0,0416* |
| Grupo 2 OD temporal | 0,0000 | 0,5000 | 0,0072* |
| Grupo 3 OD superior | 0,8462 | 0,8462 | 0,5000 |
| Grupo 3 OD temporal | 0,0769 | 0,1538 | 0,2818 |

* = significante a 5%

Tabela 14 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 – 2g de OL ao dia, Grupo 3 – Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Proporção de indivíduos classe “A” em cada grupo, com relação à Citologia de Impressão (CI) superior do olho direito, inicial e final.

| CI OD Superior | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | P-valor |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Inicial | 0,7692 | 0,7500 | | 0,9100 |
| Final | 0,9231 | 1,0000 | | 0,3270 |
| Inicial | 0,7692 | | 0,8462 | 0,6190 |
| Final | 0,9231 | | 0,8462 | 0,5390 |
| Inicial | | 0,7500 | 0,8462 | 0,5480 |
| Final | | 1,0000 | 0,8462 | 0,1570 |

Tabela 15 - Proporção de indivíduos classe A em cada Grupo com relação à Citologia de Impressão (CI) temporal do olho direito, inicial e final.

| CI OD Temporal | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | P-valor |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Inicial | 0,0000 | 0,0000 | | - |
| Final | 0,7692 | 0,5000 | | 0,1610 |
| Inicial | 0,0000 | | 0,0769 | 0,2980 |
| Final | 0,7692 | | 0,1538 | 0,0001* |
| Inicial | | 0,0000 | 0,0769 | 0,2980 |
| Final | | 0,5000 | 0,1538 | 0,0490* |

Com relação ao teste com o corante Rosa de Bengala a 1%, utilizando a escala de van Bijsterveld (1969) (RBVB), a comparação entre o início e o fim do tratamento dentro de cada grupo e a comparação entre os grupos foram feitas por meio da proporção de indivíduos que obtiveram resultado menor ou igual a três. Para a análise estatística, foi utilizado o teste para proporções com dados emparelhados, visando comparar o resultado inicial com o resultado final. Para comparar os grupos, foi realizado o teste para proporções com amostras independentes. No entanto, constatou-se não existirem diferenças significativas dentro de cada grupo e entre os grupos, com relação a esse teste. Os resultados obtidos para olho direito e olho esquerdo no exame RBVB estão apresentados nos Gráficos 17 e 18 (páginas 88 e 89).

Gráfico 17 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resultado do teste de RBVB para olho direito por grupo.

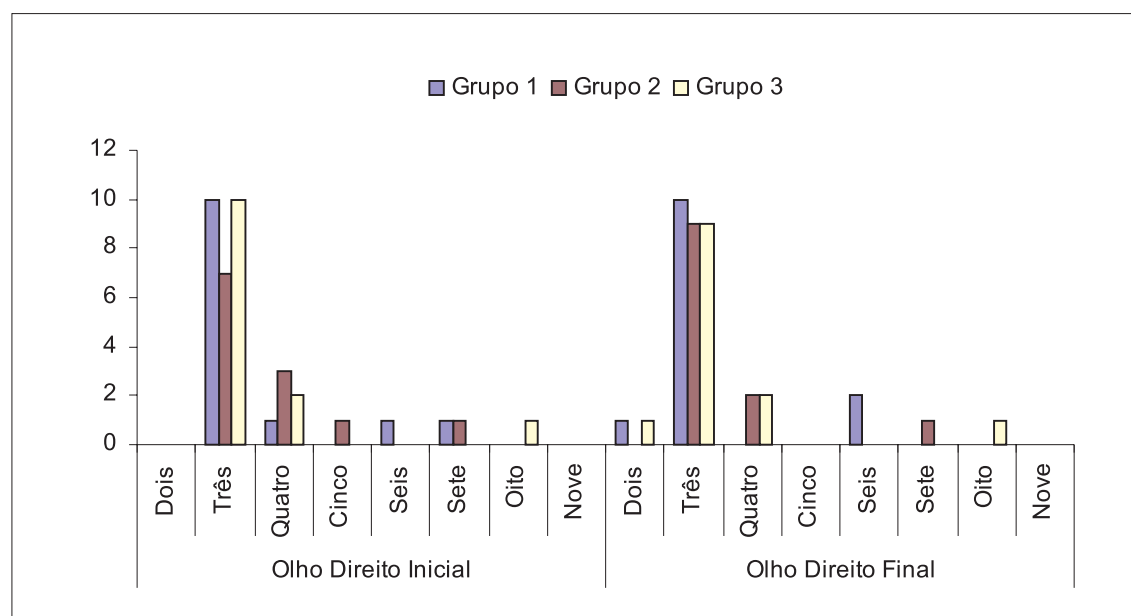
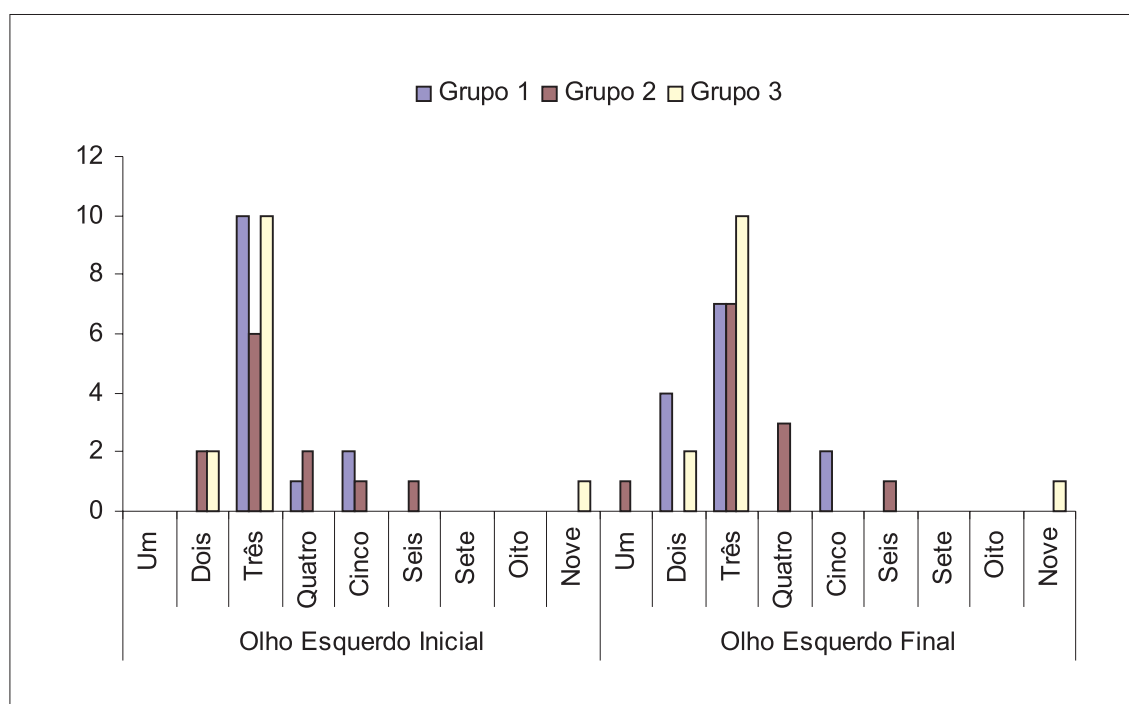


Gráfico 18 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resultado do teste de RBVB para olho esquerdo por grupo.



Entre os TDOS utilizados no presente estudo, observou-se evolução favorável no sentido de melhora estatisticamente significativa de resultados, dos valores do BUT e SCH nos grupos 1 e 2 medicados com OL quando comparados ao grupo 3, não tratado. Os valores encontrados no questionário OSDI®, que avaliou a evolução dos sintomas, também mostraram melhora estatisticamente significativa nos grupos 1 e 2 quando comparados ao grupo 3. A análise global comparativa dos dados do exame CI pré e pós-tratamento também mostrou a mesma tendência descrita para os outros TDOS mencionados.

5 - CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados neste trabalho, concluiu-se que:

1 – O uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, não apresentou eventos adversos (efeitos colaterais) significativos, definitivamente associados ao seu uso, no período estudado (180 dias);

2 – O uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, melhorou de forma significativa ($p < 0.05$) os índices de testes utilizados para diagnóstico de OS (BUT, SCH), quando comparadas as medidas pré e pós-tratamento e quando comparados os grupos que utilizaram 1 ou 2g de OL / dia com o grupo controle medicado com placebo, no período de 180 dias;

3 – Não houve diferença significativa quando comparadas as medidas pré e pós-tratamento dos TDOs, realizados entre os grupos que usaram 1 ou 2 gramas de OL em cápsulas, durante o período de 180 dias;

4 – O uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, melhorou de forma significativa ($p < 0.05$) a inflamação da superfície ocular analisada por CI, quando comparadas as medidas pré e pós-tratamento e quando comparados os grupos que utilizaram 1 ou 2 g de OL / dia com o grupo controle medicado com placebo.

5 – O uso oral do OL em cápsulas, na dose de 1 ou 2 gramas ao dia em portadores de SS e CCS, melhorou de forma significativa ($p < 0.05$) os sintomas de OS em resposta ao questionário OSDI[®], quando comparadas as respostas pré

e pós-tratamento e quando comparados os grupos que utilizaram 1 ou 2 g de OL / dia com o grupo controle medicado com placebo.

O uso oral do OL mostrou-se capaz de melhorar os índices dos TDOs selecionados (BUT e SCH) e da resposta ao questionário OSDI[®], que avalia a gravidade do quadro de OS, além de melhorar a inflamação da superfície ocular medida pela CI, em portadoras de OS associado à SS.

Faz-se necessário o prosseguimento de pesquisas que visem a acessar a adequação das dosagens do OL, no tratamento do OS/CCS, com maior casuística, e em estudos prospectivos de longo prazo, que possam confirmar de forma definitiva o papel desta terapia para portadores de OS/CCS, associado ou não à SS.

REFERÊNCIAS

- ABELSON, M.B. Dry eye epithelial micro environment. *Rev Ophthalmol*, 2003;Part 2 of 2.
- ABELSON, M.B.; KNIGHT, E. Dry eye therapy evaluation of current directions and clinical trials. *Adv Exp Med Biol*, 1994;350:431-6.
- AGUILAR, A.J. *Ojo seco: manual sobre fisiopatogenia, diagnostico y tratamiento*. Buenos Aires: Ediciones Científicas, 1999. p. 196.
- AGUILAR, A.J.; FONSECA, L.; CROXATTO, J.O. Sjögren's syndrome. *Cornea*, 1991;10:203.
- ALLMAN, M.A.; PENA, M.M.; PANG, D. Supplementation with flaxseed oil versus sunflowerseed oil in healthy young men consuming a low fat diet: effects on platelet composition and function. *Eur Journal of Clin Nutr*, 1995;49: 169-78.
- ALLEN, D.W. Aerosol spray for arthritis. *Med J Aust*, 1991;155(7):501.
- ALONSO, L; MARCOS, M.L.; BLANCO, J.M. Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *J Allergy Clin Immunol*, 1996;98:469-70.
- AMBRÓSIO JR., R.J.; STELZNER, S.K.; BOERNER, C.F.; HONAN, P.R.; McINTYRE, D.J. Nutrition and dry eye: the role of lipids. *Rev Refract Surg*, 2002;aug:29-32.
- ARAGONA, P.; GIUFFRIDA, S.; BUCOLO, C. *et al.* Tear PGE1 levels in dry eye patients after treatment with essential fatty acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42 (supl.):259.
- ARAGONA, P.; PAPA, V.; MICALI, A.; SANTOCONO, M., MILLAZO, G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*, 2002;86: 181-4.
- ARNETT, F.C.; EDWORTHY, S.M.; BLOCH, D.A. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;32:315-24.
- AVISAR, R. Lysozyme content of tears in patients with Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol*, 1979;87:148.
- BANDEEN ROCHE, K. Challengers to defining and quantifying dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (ARVO Abstract), 1995;36:S862.
- BANDEEN ROCHE, K.; MUÑOZ, B. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997;38(12): 2469-75.

- BARABINO, S.; ROLANDO, M.; CAMICIONE, P.; RAVERA, G.; ZANARDI, S.; GIUFRIDA, S.; CALABRIA, G. Systemic linoleic and γ -linoleic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*, 2003;22 (2):97-101.
- BARBOSA, L.; LIMA, A.L.H. Doenças infecciosas da pálpebra, conjuntiva, córnea, esclera e vias lacrimais. In: Lima ALH, Nishiwaki-Dantas MC & Alves MR. Manual do Conselho Brasileiro de Oftalmologia. *Doenças externas oculares e córnea*. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, vol 1, 1999;3:111-127.
- BARROS, J.N.; MASCARO, V.L.; GOMES, J.A.P.; FREITAS, D.; LIMA, A.L.H. Citologia de impressão da superfície ocular: técnica de exame e de coloração. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2001;64 (2): 127-31.
- BAUDOIN C.; BRIGNOLE, F.; BECQUET, F. *et al.* Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997;38:1458-64.
- BEITZ, J.; MEST, H.J.; FÖRSTER, W. Influence of linseed oil diet on the pattern of serum phospholipids in man. *Acta Biol Med Ger*, 1981;40:31-5.
- BELCH, J.J.F.; MUIR, A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr*, 2000;71(supl.): 352-6.
- BONNAR E.; LOGAN, P.; EUSTACE, P. Absent meibomian glands: a marker for EEC syndrome. *Eye*, 1996;10:355-61.
- BLOCH, K.J. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*, 1965;44:187.
- BLIX, S.; BJØRKHEIM, A. Linseed oil and the fibrinolytic system. *Scand J Clin Lab Invest*, 1965; 84(supl):195-8.
- BRON, A.J. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 2001;45. Suppl 2: 221-6.
- BROWN, A.C. Lupus erythematosus and nutrition: a review of the literature. *J Ren Nutr*, 2000;10(4):170-83.
- BROWN, N.A.; BRON, A.J.; HARDING, J.J.; DEWAR, H.M. Nutrition supplements and the eye. *Eye*, 1998;12(Pt 1):127-33.
- BUENO de CAMARGO, G.; NISHIWAKI-DANTAS, M.C.; BARROS, J.N.; LAKE, J. C. Citologia de impressão na ceratoconjuntivite primaveril. *Arq Bras Oftalmol* , 2004;67(6): 877-81.
- BYRNE, K.A.; BURD, E.M. *Diagnostic microbiology and cytology of the eye*. London: Butterworths, 1995.
- CALDER, P.C. Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids, *Braz J Med Biol Res*, 1998;31(4):467-90.
- CARAGAY, A. Agreements signed to test foods for cancer prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 1991;83(15): 1050-2.
- CHEN, H.B.; YAMABAYASHI, S.; OU, B. Structure and composition of rat precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vic Sci*, 1997;38:381-7.
- CHEW, C.K.; JANSWEIJER, C; TIFFANY, J.M. *et al.* An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res*, 1993;12(3):247-54.

- CLARK, W.F.; KORTAS, C.; HEIDENHEIM, A.P.; GARLAND, J.; SPANNER, E.; PARBTANI, A.; Flaxseed in lupus nephritis: a two-year nonplacebo-controlled crossover study. *J Am Coll Nutr*, 2001;20(2 Suppl.):143-8.
- COLIN, A.; REGGERS, J.; CASTRONOVO, V.; ANSSEAU, M. Lipids, depression and suicide. *Ebcephale*, 2003/Feb;29(Pt 1):49-58.
- COPE, C.; DILLY, P.N.; KAURA, R.; TIFFANY, J.M.; Wettability of the corneal surface: a reappraisal. *Curr Eye Res*, 1986;5:777-85.
- DABROSIN, C.; CHEN, J.; WANG, L.; THOMPSON, L.U. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett*, 2002/Nov;185(1):31-7.
- DANIELS, J. T.; DART, J. K.; TUFT, S. J.; KHAW, P.T. Corneal stem cells in review. *Wound Repair Regen*, 2001;9:483-94.
- DANIELS, T.E. Sjögren's syndrome: clinical spectrum and current diagnostic controversies. *Adv Dent Res*, 1996;10:3-8.
- DARTT, D.A. The role of mucin. *Rev Ophthalmol*, 2003;Part 2 of 2.
- DEMARK-WAHNEFRIED, W.; PRICE, D.T.; POLASCIK, T.J.; ROBERTSON, C.N.; ANDERSON, E.E.; PAULSON, D.F.; WALTHER, P.J.; GANNON, M.; VOLLMER, R.T. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen and histopathologic features. *Urology*, 2001;58(1):47-52.
- DENIS, L.; MORTON, M.S.; GRIFFITHS, K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol*, 1999;35(5-6):377-87.
- DIAMOND, J.P.; MORGAN, J.E.; VIRJEE, J.; EASTY, D.L. Canalicular occlusion with cyanoacrylate adhesive: a new treatment for dry eye. *Eye*, 1995;9:126-9.
- DIERBERGER, B.; SCHÄCH, M.; ANADERE, I.; BRÄNDLLE, M.; JACOB, R. Effect of a diet rich in linseed oil on complex viscosity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Basic Res Cardiol*, 1991;86:561-6.
- DILLY, P.N. Contribution of the epithelium to the stability of the tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1985;104:381-9.
- DOGRU, M.; STERN, M.E.; SMITH, J.A.; FOULKS, G.N.; LEMP, M.A.; TSUBOTA, K. Changing trends in the definition and diagnosis of dry eyes. *AJO*, 2005;140(3):507.
- DOHLMAN, C.H.; LEMP, M.A.; ENGLISH, F.P. Dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin*, 1970;10:215-22.
- DOHLMAN, C.H. Punctal occlusion for *keratoconjunctivitis sicca*. *Ophthalmology*, 1978;85:1277-81.
- DROSOS, A.A.; ANTONOPOULOS, A.P.; COSTOPOULOS, J.S.; PAPADIMITRIOU, C.; MOUTSOPOULOS, H.M. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Reumatol*, 1988;27:123-7.
- DUO, L.; SINCLAIR, A.; WILSON, A.; NAKKOTE, F.; KELLY, F.; ABEDIN, L.; MANN, N.; TURNER, A. Effect of dietary α -linoleic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr*, 1999;69:872-82.

- DUKE-ELDER (Editor). The protective mechanism. Physiology of the eye. *System of Ophthalmology*, vol. 2. Londres: Henry Kimpton; 1977.
- ENDO, D.; OKUI, T.; OZAWA, S.; YAMATO, O.; KON, Y.; ARIKAWA, J. Protective effect of a lignan-containing flaxseed against CCl₄ induced hepatic injury. *J Vet Méd Sci*, 2002;64(9):761-5.
- FARRIS, R.L. Staged therapy for the dry eye. *CLAO J*, 1991;17:207-15.
- FARRIS, R.L. Contact lenses and the dry eye. *Int Ophthalmol Clin*, 1994;34(1):129-136.
- FEENSTRA, R.P.G.; TSENG, S.C.G. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*, 1992;110:984-93.
- FOX, R.I.; CHAN, R.; MICHELSON, J.B.; BELMONT, J.B.; MICHELSON, P.E. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*, 1984;27:459-61.
- FOX, R.I.; ROBINSON, C.A.; CURD, J.C. Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*, 1986;29: 577-85.
- FOX, R.I. Use of cevimeline, a muscarinic m1 and n3 agonist, in treatment of Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 1998;438: 979-83.
- FRANCK, C. Fatty layer of the precorneal tear film in the "office eye syndrome". *Acta Ophthalmol*, 1991;69:737-43.
- FRANÇOIS, C.A.; CONNOR, S.L.; BOLEWICZ, L.C.; CONNOR, W.E. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr*, 2003/Jan.;77 (1):226-33.
- FREITAS, D.; SATO, E.H., SOUSA, L.B. *Olho Seco*. São Paulo: Phoenix Comércio e Produções Editoriais Ltda., 2002, p. 15-53
- GILBARD, J.P. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*, 1979;97:1642-6.
- GILBARD, J.P.; ROSSI, S.R.; GRAY, K.L. Mechanisms for increased tear film osmolarity. In: Cavanagh DH (Editor). *Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York: Raven Press; 1988.
- GIPSON, I.K. Anatomy of the conjunctiva, cornea and limbus. In: SMOLIN G. & THOFT R.A. (Editors). – *The Cornea*. Scientific foundations and clinical practice. Boston: Little Brown, 1994. p. 3-24.
- GOMES, J.A.P.; LIMA, A.L.H.; ADAN, C.B.D. Avaliação da superfície ocular. In: LIMA A.L.H., NISHIWAKI-DANTAS M.C. & ALVES M.R. *Manual do Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. Doenças Externas Oculares e Córnea. vol. 1. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1999;2:57-64.
- GOMES, J.A.P.; PIRES, R.T.F. Aspectos anatômicos e fisiológicos da superfície ocular e filme lacrimal. In: GOMES, J.A.P.; PIRES, R.T.F.; ALVES, M.R.; LUI NETO, A. *Doenças da superfície ocular*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2002. p. 3-16.
- GOMES, J.A.P.; ALVES, M.R. (Editores) Superfície ocular: córnea, limbo, conjuntiva, filme lacrimal. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006. p. 8,58-60,64.

- GOTO, E.; ENDO, K.; SUZUKI, A. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44(2):533-9.
- GREENE, R.B.; LANKSTON, P.; MORDAUNT, J.; HARROLD, M.; GWON, A.; JONES, R. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*, 1992;11:294-301.
- HASLER, C.M.; KUNDRAT, S.; WOOL, D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2000;2(6):467-75.
- HEIGLE, T.J.; PFLUGFELDER, S.C. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea*, 1996;15:135-8.
- HOLLY, F.J. Formation and stability of the tear film. *Int Ophthalmol Clin*, 1973;13:73-96.
- HOLLY, F.J. Tear film physiology. *Am J Optom Physiol Opt*, 1980;57:252-63.
- HOLLY, F.J.; LEMP, M.A. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*, 1977;22:69-87.
- HOROBIN, D.F. Essential fatty acids and prostaglandin metabolism in Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Scans J Reumatol*, 1986;S61:242-5.
- HUANG, A. J.; TSENG, S.C. Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:96-105.
- HUTCHINGS, A.M.; MARTINI, M.C.; OLSON, A.B.; THOMAS, W.; SLAVIN, J.L. Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentration in postmenopausal women. *Nutr Cancer*, 2001;39(1):58-65.
- JAMES, M.J.; CLELAND, L.G.; GIBSON, R. A.; HAWKES, J.S. Interaction between fish and vegetable oils in relation to rat leucocyte leukotriene production. *J Nutr*, 1991; 121(5):631-7.
- JAMES, M.J.; GIBSON, R.A.; CLELAND, L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*, 2000;71(1 Suppl.):343-8.
- JENKINS, D.J.A.; KENDALL, C.W.C.; VIDGEN, E.; AGARWAL, S.; RAO, A.V.; ROSENBERG, R.S.; DIAMANDIS, E.P.; NOVOKMET, R.; MEHLING, C.C.; PERERA, T.; GRIFFIN, L.C.; CUNNANE, S.C. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*, 1999;69(3):395-402.
- JOHANSON, G.; ANDERSSON, G.; ATTSTRÖM, R.; GLANTZ, P.O.; LARSSON, K. The effect of Salinum® on the symptoms of dry mouth: a pilot study. *Gerodontology*, 1994;11(1):46-9.
- JOHANSON, G.; ANDERSSON, G.; EDWARDSSON, S.; BJÖRN, A-L.; MANTHORPE, R.; ATTSTRÖM, R. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum® without/with chlorhexidine on oral conditions on patients with Sjögren syndrome. A double-blind crossover investigation. *Gerodontology*, 2001;18(2):87-94.
- JONES, L.T.; WOBIG, J.L. Newer concepts of tear duct and eyelid anatomy and treatment. *Trans Sec Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1977;83:603-16.
- JORDAN, A.; BAUM, J. Basic tear flow: does it exist? *Ophthalmology*, 1980;87:920-30.

- KAUFMAN, H.E. (Editor). *The Cornea*. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1989. p. 2-28.
- KANSKI, J.J. (Editor); MENON, J. *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática* (5. ed.). Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 2, 44, 57-61, 63 e 96.
- KARA-JOSÉ, N.; ALMEIDA, G.V. *Senilidade ocular* (Conselho Brasileiro de Oftalmologia). São Paulo: Roca, 2001. p. 23-31, 197.
- KASSAN, S.S.; GARDY, M. Sjögren's syndrome: an update and overview. *Am J Med*, 1978;64:1037.
- KERWICK, G.N.; PFLUGFELDER, S.C.; HAIMOVICI, R. *et al.* Paracentral rheumatoid corneal ulceration: clinical features and cyclosporine therapy. *Ophthalmology*, 1992;99:80-8.
- KETTLER, D.B. Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss? *Altern Med Rev*, 2001;6(1):61-77.
- KLYCE, S.D.; BEUERMAN, R.W. Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN H.E.; BARRON, B.A.; McDONALD M.B. *The Cornea*. 2. ed. Massachusetts: Butterworth-Heinemann, 1998. p. 3-50.
- KOJIMA, T.; ISHIDA, R.; DOGRU, M. *et al.* A new noninvasive ter stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45(5):1369-74.
- KONO, I.; KONO, K.; NARUSHIMA, K. *et al.* Beneficial effect of the local application of plasma fibronectin and autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca of Sjögren's syndrome. *Ryumachi*, 1986;26:339-43.
- KORB, D.R.; BARON, D.F.; HERMAN, J.P.; FINNEMORE, V.M.; EXFORD, J.M.; HERMOSA, J.L.; LEAHY, C.D.H.; GLONEK, T.; GREINER, J.V. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea*, 1994;13(4):354-9.
- KORB, D.R.; GREINER, J.V.; GLONEK, J.; ESBAH, R.; FINNEMORE, V.M.; WHALEN, A.C. Effect of periocular humidity in tear film lipid layer. *Cornea*, 1996;15(2):129-34.
- KRISHNER, N.; BROW, F. Polyvinylalcohol as an ophthalmic vehicle. *Am J Ophthalmol*, 1964;57:99-106.
- KUNERT, K.S.; TISDALE, A.S.; GIPSON, I.K. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:330-7.
- LAMBERTS, D.W. Clinical diseases of the tear film. In: *The cornea: scientific foundations and clinical practice*. Smolin G, Thoft RA. Boston: Little, Brown & Co., 1994. p.457-76.
- LEIBA, A.; AMITAL, H.; GERSHWIN, M.E.; SHOENFELD, Y. Diet and lupus. *Lupus*, 2001;10:246-8.
- LEMAY, A.; DODIN, S.; KADRI, N.; JACQUES, H.; FOREST, J.C. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol*, 2002;100(3):495-504.
- LEMP, M.A.; HOLLY, F.J.; IWATA, S.; DOHLMAN, C.H. The pre-corneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol*, 1970;83(1):89-94.

- LEMP, M.A. Recent developments in dry eye management. In: CAVANAGH H.D. (Editor). *Transactions of The World Congress on The Cornea III*. New York: Raven Press Ltd., 1988. p. 9-13.
- LEMP, M.A.; WOLFLEY, D.E. The lacrimal apparatus. In: HART JR., W.M. *Adler's Physiology of the eye*. Saint Louis: Mosby, 1992. p. 18-29.
- LEMP, M.A. Dry eye syndromes: treatment and clinical trials. *Adv Exp Med Biol*, 1994;350:553-9.
- LEMP, M.A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eye. *Clao J*, 1995;21:221-32.
- LÉON, F.; RODRIGUEZ, M; CUEVAS, M. The major allergen of linseed. *Allergy*, 2002;57: 968-968.
- LEZAUN, A.; FRAJ, J.; COLÁS, C. anaphylaxis from linseed. *Allergy*, 1998;53:105-6.
- LIN, X.; GINGRICH, J.R.; BAO, W.; LI, J.; HAROON, Z.A.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice. *Urology*, 2002;60(5):919-24.
- MAINSTONE, J.C.; BRUCE, A.S.; GOLDING, T.R.; Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res*, 1996;15(6):653-61.
- MALGORZATA, J.; TOKARZ, A.; OLEDZKA, R.; CZORNIUK-SLIWA, A.; Effects of dietary linseed, evening primrose or fish oils on fatty acid and prostaglandin E2 contents in the rat livers and 7,12-dimethylbenz[á]anthracene-induced tumors. *Biochim Biophys Acta*, 2003;1637(3):193-9.
- MANOUSSAKIS, M.N.; MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren syndrome: autoimmune epithelitis, *Baillieres Best Pract Res Clin Reumatol*, 2000;14:73-95.
- MANTHORPE, R. Sjögren's syndrome: a review with emphasis on immunological features. *Allergy*, 1981;36:139.
- MANTHORPE, R.; OXHOLM, P.; PRAUSE, J.U.; SCHIØDT, M. The Copenhagen criteria for Sjögren's Syndrome. *Scand J Reumatol*, 1986;61(suppl.):19-21.
- MANTHORPE, R.; JACOBSSON, L.T.; KIRTAVA, Z.; THEANDER, E. Epidemiology of Sjögren's syndrome, specially its primary form. *Ann Med Interne (Paris)*, 1998;149:7-11.
- MARSH, P.; PFLUGFELDER, S.C. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*, 1999;106:811-6.
- MATHERS, W.D.; STOVALL, D.; LANE, J.A.; ZIMMERMAN, M.B.; JOHSON, S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea*, 1998;17:353-8.
- McCARTY, C.A.; BANSAL, A.K; LIVINGSTON, P.N.; STANISLAVSKY, Y.L.; TAYLOR, H.R. Epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*, 1998;105:1114-9.
- McCULLEY, J.O.P.; SCIALLI, G.F. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1997;84:788-93.
- McDONALD, J.E. Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol*, 1969;67(1):56-64.

- McMANUS, R.M.; JUMPSON, J.; FINEGOOD, D.T.; CLANDININ, M.T.; RYAN, E.A. A comparison of the effects of n-3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well controlled type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996;19(5):463-7.
- MENDES, L.E; SANTOS, P.M.; SANTOS, R.C.R; PARENTE, S.P.P.; GONÇALVE, J.O.R.; BELFORT Jr., R. Olho seco em pessoas com idade superior a 40 anos selecionadas em três cidades brasileiras. *Arq Bras Oftal*, 1995;58(1):10-5.
- MENGHER, L.S; BRON, A.J.; TONGE, S.R.; GILBERT, D.J. A non invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*, 1985;4(1):1-7.
- MERIER, P.; SEILER, W.; STAHELIN, H. Bulk-forming agents as laxatives in geriatric patients. *Schweiz Med Wochenschr*, 1990;120:314-7.
- MILJANOVIC, B.; TRIVEDI, K.A.; DANA, M.R.; GILBARD, J.P.; BURING, J.E.; SCHAUMBERG, D.A. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 2005;82(4):887-93.
- MOSS, S.E.; KLEIN, R.; KLEIN, B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:1264-8.
- MOUTSOPOULOS, H.M.; MANN, D.L.; JOHNSON, A.H. *et al.* Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Eng J Med*, 1979;301:761-3.
- MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med*, 1980;92:212.
- MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's syndrome: autoimmune ephitelitis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1994;72:162-5.
- MOUTSOPOULOS, H.M.; TZIOUFAS, A.G. Rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA (Editors.) *Sjögren's syndrome*. 2. ed. London: Mosby, 1998. p. 32:1-12.
- MUÑOZ, M.G.H.C.N.S.; CASTELÃO, W.C.B.; SARAIVA, F.M.D.; COSTA, J.C.T.; QUEIROZ, M.F.O.V. Síndrome de Sjögren primária: manifestações exócrinas e não exócrinas. *Rev. Bras. Reumatol*, 2004;44(2):129-38.
- MURILO-LOPEZ, F.; PFLUGFELDER, S.C. Dry Eye. In: KRACHMER J.H.; MANNIS M.J.; HOLLAND E.J. *Cornea*. Cornea and external disease: clinical diagnosis and management. Saint Louis-EUA: Mosby, v. II, 1997;56:663-686.
- MURUBE, J. Tratamento quirúrgico de la keratopathia sicca. *An Inst Barraquer* (Barcelona), 1988;20:213-215.
- MURUBE, J.; CORTÉS, R.M.D. Eye parameters for the diagnosis of xerophthalmos. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1989;7:141-150.
- MURUBE, J.; MURUBE, E. Treatmento of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol*, 1996;40(6):463-80.
- MURUBE, J. *Ojo Seco*. Quito-Ecuador: Tecnimedia Editorial, 1997. p. 7, 39-45 e 55.
- NAKAMORI, K.; ODAWARA, M.; NAKAJIMA, T.; MIZUTANI, T.; TSUBOTA, K. Blinking is controlled primarilly by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol*, 1997;124:24-30.
- NELSON, J.D. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin*, 1994;34:37-56.

- NELSON, J.D.; HAVENER, V.R.; CAMERON, J.D. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol*, 1983;101(12):1869-72.
- NEWTON, M; COMBEST, WENDELL; KOSIER, J.H.; DAVIS, M. Selected herbal dietary supplements used to manage climateric (menopausal-type) symptoms. *Urologic Nursing*, 2002;22 (4):267-72.
- NGUYEN, C.T.O.; BUI, B.V.; SINCLAIR, A.J.; VINGRYS, A.J. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:756-62.
- NISHIWAKI-DANTAS, M.C. Atualização em olho seco. *Arq Bras Oftalmol*, 1999;62(1):101-5.
- NORM, M.S. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1969;47-865-880.
- NORM, M.S. Pollution keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol*, 1992;70:269-73.
- OGBORN, M.R.; NITSCHMANN, E.; WEILER, H.; LESWICK, D.; BANKOVIC-CALIC, N. Flaxseed ameliorates interstitial nephritis in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 1999;55(2):417-23.
- OLSEN, T. Reflectometry of the pre-corneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1985; 63(4):432-8.
- PEPONIS, V.; PAPATHANASIOU, M.; KAPRANOU, A.; MAGKOU, C.; TYLIGADA, A.; MELIDONIS, A.; DROSOS, T.; SITARAS, N.M. Protective role of oral antioxidant supplementation in ocular surface of diabetic patients. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:1369-73.
- PFLUGFELDER, S.C. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*, 2004;137(2):337-42.
- PISELLA, P.J.; BRIGNOLE, F.; DEBBASCH, C. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosácea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology*, 2000;107:1841-9.
- PRABHASAWAT, P.; TSENG, S.C.G. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:666-75.
- PRAUSE, J.U. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1984;62:489.
- RANICH, T.; BHATHENA, S.J.; VELASQUEZ, M.T. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr*, 2001;11(4):183-93.
- REDDY, N.S.; HOTWANI, M.S. In vitro availability of iron from selected nuts and oilseeds. *Plant Foods Hum*, 2003;43(3):247-50.
- REYNOLDS, T. Agreements signed to test foods for cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*, 1991;83(15):1050-2.
- RIDGES, L.; SUNDERLAND, R.; MOERMAN, K.; MEYER, B.; ASTHEIMER, L. Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2001;10(3):204-11.

- ROCHA, E. M.; ROCHA, E. J.; KARA JOSÉ Jr., N. K.; AGUILAR, J. Olho seco. In: GOMES, J. A. P. & ALVES, M. R. (Editores). *Superfície ocular: córnea, limbo, conjuntiva, filme lacrimal*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006. p. 60, 63-4.
- ROLANDO, M.; MACRI, A.; CALABRIA, G. Use of a questionnaire for the diagnosis of tear-related ocular surface diseases. *Adv Exp Med Biol*, 1998;438: 821-5.
- RUDIN, D.O. The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry*, 1981;16(9):837-50.
- SANDERS, T.A.B.; ROSHANAI, F. The influence of different types of ω 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clinical Science*, 1983;64: 91-99.
- SATO, E. H.; ARIGA, H.; SULLIVAN, D. A. Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence of lymphocyte populations and the expression in lacrimal glands of MRL/Mp-*i*pr/*i*pr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;33:2537-45.
- SATO, E. H. Tratamento da síndrome de Sjögren com drogas hormonais e imunossupressoras. Estudo comparativo em modelo animal. [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 1994.
- SATO, E. H.; SULLIVAN, D. A. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on an autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994;35:2632-42.
- SCHAUMBERG, D. A.; BURING, J. E.; SULLIVAN, D. A.; DANA, M. R. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*, 2001;286:2114-9.
- SCHEIN, O. D.; MUÑOZ, B.; TIELSCH, J. M.; BADEEN-ROCHE, K.; WEST, S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*, 1997;124: 723-8.
- SCHIFFMAN, R. M. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:615-21.
- SHIMAZAKI, J.; GOTO, E.; ONO, M. *et al.* Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology*, 1998;105(8):1485-8.
- SIMOPOULOS, A. P. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999;70(3 Suppl.):560-9.
- SJÖGREN, H. S. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (Keratitis follicularis bei Hypofunktion der Tränenrüsen). *Acta Ophthalmol*, 1933;11:1-151.
- SOMMER, A. Xerophthalmia and vitamin A status. *Prog Ret Eye Res*, 1998;17: 9-31.
- STERN, M. E.; BEUERMAN, R. W.; FOX, R. I.; GAO, J.; MIRCHEFF, A. K.; PFLUGFELDER, S. C. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*, 1998;17(6):584-589.
- STERN, M. E.; GAO, J.; SIEMASKO, K. F.; BEUERMAN, R. W.; PFLUGFELDER, S. C. The role of the lacrimal function unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*, 2004;78:409-16.
- STEVENSON, D.; TAUBER, J.; REIS, B. L., *et al.* Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. *Ophthalmology*, 2000;107:967-74.

STOECKELHUBER, M.; STOECKELHUBER, B.M.; WELSCH, U. Human glands of Moll: histochemical and ultrastructural characterization of the glands of Moll in the human eyelid. *J Invest Dermatol*, 2003;121(1):28-36.

SULLIVAN, B. D.; CERMARK, J.M.; SULLIVAN, R.M.; PAPAS, A.S.; EVANS, J.E.; DANA, M.R.; SULLIVAN, D. A. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjögren's syndrome. *Adv. Exp Med Biol*, 2002;506:441-8.

SULLIVAN, D. A. Lachrymal gland, tear film and dry eye syndromes. *Adv. Exp Med Biol*, 1994;350:683-90.

SULLIVAN, D. A.; WICKHAM, L.A.; ROCHA, E.M.; KELLEHER, R.S.; SILVEIRA, L.A.; TODA, I. Influence of gender and sex steroid hormones on the structure and function of the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol*, 1998;438: 11-42.

SULLIVAN D. A.; WICKHAM, L. A.; ROCHA, E. M.; KRENZER, K. L.; SULLIVAN, B. D.; STEAGALL, R.; CERMAK, J. M.; DANA, M. R.; ULLMAN, M. D.; SATO, E. H.; GAO, J.; ROCHA, F. J.; ONO, M.; SILVEIRA, L. A.; LAMBERT, R. W., KELLEHER, R. S.; TOLLS, D. B., TODA, I. Androgens and dry eye in Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1999;876:312-24.

SULLIVAN, D. A.; ARIGA, H.; VENDRAMINI, A. C.; ROCHA, F. J.; ONO, M.; SATO, E. H. Androgen-induced suppression of auto-immune disease in lacrimal glands of mouse models of Sjögren's syndrome. *Lacrimal Gland, Tears Film and Dry Eye Syndromes*. New York: D.A. Sullivan ed. Plenum Press, 1994. p. 683-90.

SULLIVAN, K. M. Graft-versus-host disease. In: FORMAN, S. J.; BLUME, K. G.; THOMAS, E. D. (editors). *Bone marrow transplantation*. Boston: Blackwell, 1994. p. 339-62.

TABBARA, K. F.; WAGONER, M. D. Diagnosis and management of dry eye syndrome. *Int Ophthalmol Clin*, 1996;6: 61-75.

TAKEUCHI, H.; KATO, T.; IKEGAMI, H.; IMAI, H.; TAKEUCHI, H. Regulation of plasma and liver total cholesterol levels by dietary oleic acid in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1999;45: 63-77.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum*, 1982;25:1271-7.

TODA, I.; SHINOZAKI, N.; TSUBOTA, K. Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren's syndrome. *Cornea*, 1996;15(2):120-8.

TODA, I.; SULLIVAN, B. D.; WICKHAM, L. A.; SULLIVAN, D. A. Gender and androgen-related influence on the expression of photo-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999;71:49-61.

TODAI.; TSUBOTA, K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea*, 1993;12(4):366-7.

TSENG, S. C. G.; TSUBOTA, K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol*, 1997;124:825-35.

TSUBOTA, K.; SAITO, I.; ISHIMARU, N.; HAYASHI, Y. Use of topical cyclosporin A in a primary Sjogren's syndrome mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988;39:1551-9.

- TSUBOTA, K.; KAJIWARA, K.; UGAJIN, S. *et al.* Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol*, 1990;34:233-5.
- TSUBOTA, K. New approaches in dry eye therapy. *Int Ophthalmol Clin*, 1994;34(1):115-28.
- TSUBOTA, K.; YAMADA, M.; URAYAMA, K. Spectacle side pannels and moist inserts for the treatment of dry eye patients. *Cornea*, 1994;13(3):197-201.
- TSUBOTA, K. New approaches in dry eye management: supplying missing tear components to the ocular surface epithelium. *Kyoto Cornea Club*, 1997;1: 27-32.
- TSUBOTA, K.; SAITO, I.; ISHIMARU, N.; HAYASHI, Y. Use of topical cyclosporin A in a primary Sjögren's syndrome mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:1551-9.
- TSUBOTA K.; FUJIHARA, T.; SAITO, K. *et al.* Conjunctival epiuthelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica*, 1999;213:16-9.
- TSUBOTA, K.; GOTO, E.; FUJITA, H.; ONO, M.; INOUE, H.; SAITO, I.; SHIMURA, S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:390-5.
- VADDADI, K.S. Use of gamma-linoleic acid in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia. *Prostaglandins Leukot essent Fatty Acids*, 1992;46(1):67-70.
- van BIJSTERVELD, O.P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.*, 1969;82 (1):10-4.
- van HAERINGEN, N.J. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol*, 1981;26:84-9.
- van SETTER, G.B. Dry eye syndrome, tear film, pharmacology of eye drops, and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol*, 1997;8:41-5.
- VANLEY, G. T.; LEOPOLD, I. H.; GREGG, T. H. Interpretation of Tear Film Breakup. *Arch Ophthalmol*, 1997;95:445-448.
- VELASQUEZ, M. T.; BHATHENA, S. J. Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. *Am J Kidney Dis*, 2001;37(5):1056-68.
- VITALI, C.; BOMBARDIERI, S.; MOUTSOPOULOS, H. M. *et al.* Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*, 1993;36:340-7.
- VITALI, C.; BOMBARDIERI, S.; JOHNSON, R. *et al.* The European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the european criteria, proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 2002;61:554-8.
- VIVINO, F. B.; AL-HASHIMI, I.; KHAN, Z.; LeVEQUE, F. G.; SALISVBURY, P. L.; TRAN-JOHNSON, T. K.; MUSCOPLAT, C. C.; TRIVEDI, M.; GOLDLUST, B.; GALLAGHER, S. C.; Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*, 1999;159:174-81.
- WAHNEFRIED, W. Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice. *Urology*, 2002;60(5):919-24.
- WALLACE, F. A.; MILES, E. A.; CALDER, P. C. Comparison of the effects of linseed oil and fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr*, 2003;89(5):679-89.

WHITCHER, J. P. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin*, 1987;27:7-24.

YAN, L.; YEE, J. A.; DONGHUA, L.; McGUIRE, M. H.; THOMPSON, L. U. Dietary flaxseed supplementation and experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Letters*, 124:181-6, 1998.

YOKOI, N.; MOSSA, F; TIFFANY, J.M.; BRON, A.J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol*, 1999;117(6):723-9.

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ao ler, entender e assinar este documento de esclarecimento, eu, abaixo assinado,

(nome completo e em letra legível do participante)

nos termos deste Termo de Consentimento, doravante serei chamado apenas **participante**, concordando em participar do estudo **“Uso oral do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*) como auxiliar no tratamento do olho seco de pacientes portadores da Síndrome de Sjögren”, sob a responsabilidade do Pesquisador Dr. MANUEL NEUZIMAR PINHEIRO JÚNIOR**. Este estudo será realizado para **avaliar a eficácia do óleo de linhaça oral em cápsulas no tratamento do olho seco em pacientes selecionados**. Não envolve **risco algum conhecido para o participante**. O óleo de linhaça oral vem sendo utilizado por várias especialidades médicas, sem a evidência de desconforto ou riscos para quem dele faz uso. Vem sendo utilizado em oftalmologia, no tratamento de blefarites e olho seco, sem o respaldo de estudos científicos, o que justifica este estudo. Esperamos **comprovar a utilidade do óleo de linhaça oral no tratamento do olho seco, o que trará benefício ao participante**. Métodos adicionais alternativos de tratamento do olho seco, de comprovada eficácia, como a utilização de colírios de lágrima artificial, não terão sua utilização permitida pelo participante no período do estudo. O participante será submetido a exame oftalmológico completo prévio ao estudo, exames complementares ao diagnóstico específicos para olho seco, de caráter não-invasivo (não irão causar nenhum dano ao olho) e fotografia para documentação. O participante receberá as cápsulas do óleo de linhaça, sem qualquer ônus. Deverá utilizá-las por via oral, de 12/12 horas, em dose adequada, durante seis meses. O estudo envolve grupo controle com placebo (droga inerte) e, assim, o participante poderá estar utilizando droga sem ação, sem seu conhecimento ou do pesquisador (os grupos do estudo serão distribuídos ao acaso). **Não existe previsão de qualquer gasto por parte do participante e não caberá ao pesquisador responsabilidade alguma de ressarcimento ou indenização de gastos extras por parte do paciente** (o transporte para a realização dos exames e dos retornos será de inteira responsabilidade do participante). A coleta de dados inicial será seguida por exames de acompanhamento mensais (retornos) até o término do estudo (previsão de seis meses). Esclarecimentos adicionais poderão ser solicitados ao pesquisador por parte do participante a qualquer momento durante o estudo e este estará livre para retirar ou recusar o consentimento sem penalização. Os dados obtidos no estudo serão utilizados apenas após a total compreensão deste Termo de Consentimento por parte do participante e só serão utilizados dentro do meio acadêmico, com provável publicação, resguardado o caráter confidencial (sigilo e privacidade) e omitido sempre o nome do participante.

Declaro ter entendido em detalhes o Termo de Consentimento do estudo acima descrito e concordo em dele participar:

Assinatura do Participante maior de idade (Carteira de Identidade n.º _____ SSP _____)

Assinatura do Pesquisador Responsável, Dr. Manuel Neuzimar Pinheiro Júnior (CRM AM 2731)

Manaus, _____ de _____ de 20 _____.

ANEXO II

QUESTIONÁRIO - OLHO SECO
ÓLEO DE LINHAÇA ORAL

IDENTIFICAÇÃO: _____
 NOME: _____ IDADE: _____ anos
 ENDEREÇO: _____ CIDADE: _____
 TELEFONE: _____ FALAR COM: _____ COMPLEMENTO: _____

1. Faixa etária (anos): 20-30 31-40 41-50 51-60
2. Pós-menopausa?: Sim Não
3. Usa colírios, pomadas, outros medicamentos OCULARES? Sim Não
 Quantas vezes ao dia? 1-3x 4-6x +7x
 Qual _____ Quanto tempo _____ meses anos
4. Sintomas OCULARES (**marque no quadrado de 0 a 5 cinco**, de acordo com a intensidade do sintoma.
 Exemplo: marque 0 se não tiver o sintoma e de 1 a 5 se tiver o sintoma, de acordo com a intensidade)
 Olho "seco" (sensação de areia olho vermelho lacrimejamento embaçamento)
 Pele seca Cabelo seco Caspa Boca seca Secura vaginal Unha e cutículas quebradiças
 Lábio seco Fadiga ao ler Fadiga ao computador Queimação Sensação de "corpo estranho"
 Precisa ficar com os olhos fechados Intolerância ao uso de lentes de contato Terçol
 Olho "pesado" Fotofobia Sensação de "olho molhado" Sensação de "olho quente"
 "Sentir o próprio olho" Dificuldade de movimentação palpebral (para abrir e fechar os olhos)
 Outro: _____
5. Você sente melhora dos sintomas acima após o uso de algum medicamento? (marque com um "x")
 Sim, pouca e temporária Sim, intensa e duradoura Nenhuma.
 Qual medicamento (cite o nome) _____
6. Os sintomas aparecem: Pela manhã Durante o dia No início da noite
7. Os sintomas: São estáveis Vêm aumentando com o tempo
8. Você toma algum dos seguintes medicamentos?
 Antidepressivos Diuréticos Para tireóide Antipsicóticos Antiespasmódicos
 Hormônios Anticoncepcionais Para dormir Pomadas
 Doenças do tecido conectivo ou reumáticas Para os "nervos" Para Parkinson Coração
 Para pressão alta Para Colesterol alto Reposição hormonal Esteróides/Cortisona
 Colírios Para Glaucoma Quimioterapia Antiinflamatórios Antiestamínicos (alergia)
 Outro: _____
9. Se possível, especifique o nome do medicamento relacionado ao item anterior: _____
10. Você tem alguma das seguintes doenças:
 Vícios Depressão Psicose Parkinson Artrite Doença auto-imune
 Má nutrição Asma Alergias Hipertensão arterial (pressão alta) Coração
 Cirurgia cardíaca Colesterol elevado Obesidade Dificuldade para controlar o peso
 Gástrica Outra (cite o nome): _____
11. Problemas hormonais: Adrenal Hipófise Hormônios sexuais Diabetes
 Outro: _____
12. Doença de pele
13. Doença ocular
14. Cirurgia ocular

*** Obs.: Se necessário, use o verso da folha, colocando antes o número do item que deseja complementar.**

ANEXO III

**QUESTIONÁRIO-OLHO SECO-ÓLEO de LINHAÇA
ACOMPANHAMENTO**

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ IDADE: _____ anos
 ENDEREÇO: _____ CIDADE: _____
 TELEFONE: _____ FALAR COM: _____ COMPLEMENTO: _____

Faixa etária: 20-30 31-40 41-50 51-60

1. Usa lágrimas artificiais, pomadas, outros? Sim Não

Quantas vezes? 1-3x 4-6x +7x

Qual? _____ Quanto tempo? _____ meses anos

2. Pós-menopausa?: Sim Não

3. Sintomas MESMO USANDO o óleo de linhaça oral (marque de 0 a 5, de acordo com a intensidade do sintoma. Exemplo: marque 0 se não tiver o sintoma e de 1 a 5 se tiver o sintoma, de acordo com a intensidade)

Olho seco (sensação de areia olho vermelho lacrimejamento embaçamento)

Pele seca Cabelo seco Caspa Boca seca Secura vaginal

Unha e cutículas quebradiças Lábio seco Fadiga ao ler Fadiga ao computador

Queimação Sensação de "corpo estranho" Precisa ficar com os olhos fechados

Intolerância ao uso de lentes de contato Terçol Olho "pesado" Fotofobia

Sensação de "olho molhado" Sensação de "olho quente" "Sentir o próprio olho"

Dificuldade de movimentação palpebral (para abrir e fechar os olhos)

Outro: _____

*(Obs.: Tempo de uso do óleo de linhaça: _____ dias. Você sentiu melhora dos sintomas acima após o uso do óleo de linhaça? (marque com um "x") Não Pouca Intensa

Ocorrências após início do uso do óleo de linhaça: _____

4. Os sintomas aparecem: Pela manhã Durante o dia No início da noite

5. Os sintomas: São estáveis Aumentam com o tempo

6. Você iniciou o uso de algum medicamento (oral, injetável, colírio), parou de usar algum medicamento que já vinha usando ou mudou a dose de algum medicamento após o início do tratamento oral com o óleo de linhaça?

Iniciei o uso de novo medicamento Parei de usar Mudei a dose Não

7. Especifique o nome do medicamento relacionado ao item anterior: _____

8. Desde o início do tratamento com o óleo de linhaça você deixou de ingerir as cápsulas algum(ns) dia(s)

Sim Não

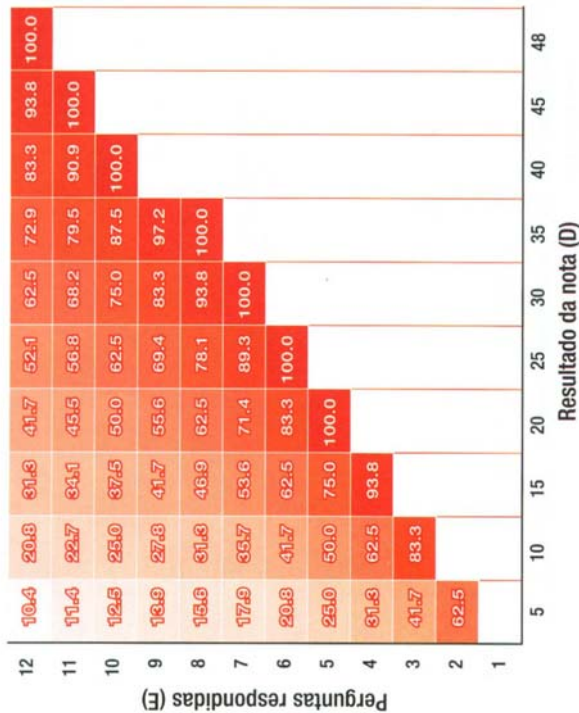
9. Especifique os dias que nos quais não ingeriu o óleo de linhaça: _____

Obs.: Se necessário, use o verso da folha, colocando antes o número do item que deseja complementar.

Resultado da Avaliação OSDI*

A OSDI* é um instrumento válido e confiável para medir a gravidade da doença do olho seco e o efeito na função relacionada com a visão. OSDI* é avaliado em uma escala de 0 a 100, sendo os resultados mais elevados os que representam maior impedimento.

No seguinte quadro, localize os resultados D e E do questionário no eixo correspondente. Localize o resultado de seu paciente e compare a intensidade da cor vermelha com o guia



* Os valores para determinar a gravidade da doença do olho seco se calcularam utilizando a fórmula OSDI* = $\frac{\text{resultado da nota}}{\text{N}^\circ \text{ de perguntas respondidas}} \times 25$

Nome do paciente: _____ Data: _____
 Há quanto tempo o paciente sofre de olho seco? _____
 Comentários do oftalmologista _____

Clique esta avaliação na ficha do paciente para acompanhamento do tratamento na próxima consulta.

Avaliação OSDI®

Instrumento validado e aprovado pelo FDA e pelo The National Eye Institute

Faça ao seu paciente as 12 perguntas seguintes e anote o número na coluna que melhor represente cada resposta. Posteriormente, some a nota obtida em cada grupo de perguntas e preencha os campos A, B e C. Os campos D e E deverão ser preenchidos de acordo com as instruções de cada um.

A Experimentou qualquer dos seguintes sintomas durante a última semana?

| | O tempo todo | A maior parte do tempo | A metade do tempo | As vezes | Nunca |
|----------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|----------|-------|
| 1. Olhos sensíveis à luz? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 2. Sensação de areia nos olhos? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 3. Dor ou vermelhidão dos olhos? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 4. Visão embaçada? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 5. Visão deficiente? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

Soma das notas para as perguntas de 1 a 5

B Os problemas com os seus olhos limitaram a realização de qualquer das seguintes atividades durante a última semana?

| | O tempo todo | A maior parte do tempo | A metade do tempo | As vezes | Nunca |
|---|--------------|------------------------|-------------------|----------|-------|
| 6. Ler? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 7. Dirigir à noite? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 8. Trabalhar com o computador ou usar o caixa eletrônico? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 9. Assistir televisão? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

Soma das notas para as perguntas de 6 a 9

C Sentiu desconforto nos olhos em qualquer uma das seguintes situações durante a última semana?

| | O tempo todo | A maior parte do tempo | A metade do tempo | As vezes | Nunca |
|---------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|----------|-------|
| 10. Com vento | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 11. Locais ou áreas muito secos | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 12. Locais com ar condicionado | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

Soma das notas para as perguntas de 10 a 12

D = RESULTADO DAS NOTAS DE A + B + C

E = QUANTIDADE DE PERGUNTAS RESPONDIDAS
 não inclua as perguntas marcadas S/R (SEM Resposta)

ANEXO V

CITOLOGIA DE IMPRESSÃO. DATA ____ / ____ / ____ .

PACIENTE: _____

OD / OE SUP / TEMP

| Parâmetros | Normal | Borderline | Anormal |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Celularidade | 0 | 1 | 2 |
| Cell-to-cell contact | 0 | 1 | 2 |
| N/C ratio | 0 | 1 | 2 |
| Cromatina nuclear | 0 | 1 | 2 |
| Células caliciformes | 0 | 1 | 2 |
| Queratinização | 0 | 1 | 2 |
| Céls. Inflamatórias | 0 | 1 | 2 |
| Total score | 0-3 | 4-6 | >6 |
| | Classe A | Classe B | Classe C |

CITOLOGIA DE IMPRESSÃO. DATA ____ / ____ / ____ .

PACIENTE: _____

OD / OE SUP / TEMP

| Parâmetros | Normal | Borderline | Anormal |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Celularidade | 0 | 1 | 2 |
| Cell-to-cell contact | 0 | 1 | 2 |
| N/C ratio | 0 | 1 | 2 |
| Cromatina nuclear | 0 | 1 | 2 |
| Células caliciformes | 0 | 1 | 2 |
| Queratinização | 0 | 1 | 2 |
| Céls. Inflamatórias | 0 | 1 | 2 |
| Total score | 0-3 | 4-6 | >6 |
| | Classe A | Classe B | Classe C |

ANEXO VII



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N. ° 474/2004.

Registro CONEP: 9526 (Este n. ° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE-0004.0.000.012-03

Processo n. ° 25000.147810/2003-19

Projeto de Pesquisa: *"Uso oral de linhaça (linum usitatissimum) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da síndrome de Sjögren".*

Pesquisador Responsável: Dr. Manuel Neuzimar Pinheiro Júnior.

Instituição: Instituto de Olhos do Amazonas. CEP/UnB.

Área Temática Especial: novos procedimentos.

Mediante a análise da resposta à pendência da CONEP explicitada no Parecer n. ° 286//2004 relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

1. foi atendida a solicitação do referido parecer concernente a inclusão na metodologia do uso de colírios por todos os pacientes envolvidos, tanto os do grupo experimental quanto os do grupo "placebo".
2. o projeto preenche, de modo geral, os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
3. o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

Brasília, 12 de março de 2004.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

ANEXO VIII



LANGFOR

Importação e Distribuição

RUA HELENA, 218 - 10º ANDAR - CONJ. 1001 - VL. OLÍMPIA - SÃO PAL
 FONE: (11) 3848-0038 - FAX: (11) 3842-7602
 www.langfor.com.br • langfor@langfor.com.br



**Douglas
 Laboratories®**

• **FLAX SEED OIL**

Composição:

Caloria
 Calorias de gordura
 Gordura Total
 Gordura Saturada
 Gordura Poliinsaturada
 Gordura Monoinsaturada
 Óleo de Semente de Linhaça

Quantidade por cápsula

9
 9
 1 g
 0,08 g
 0,69 g
 0,23 g
 1000 mg

** Porcentagem da Dosagem Diária baseada em uma dieta de 2000 calorias

* Dose Diária não estabelecida

Componentes: 1000 mg de óleo de linhaça 100% puro prensado a frio.

↳ *Dosagem sugerida: Como complemento alimentar, para adultos, tomar 1 cápsula oleosa ao dia ou a crité*

ANEXO IX

Tabela 16 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 1 / Óleo de linhaça (1g / dia). Identificação.

| Nome (iniciais) | Sexo | Idade (anos) | Profissão | Diagnóstico Clínico | Naturalidade | Procedência |
|-----------------|------|--------------|------------|---------------------|--------------|-------------|
| FFS | Fem | 32 | Do lar | AR | Tefé-AM | Manaus-AM |
| GPR | Fem | 39 | Do lar | AR | Alenquer-PA | Manaus-AM |
| GCF | Fem | 47 | Do lar | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |
| IPL | Fem | 34 | Do lar | AR | Coari-AM | Manaus-AM |
| MCAN | Fem | 48 | Do lar | AR | Basiléia-AC | Manaus-AM |
| MRCG | Fem | 36 | Do lar | LES | Parintins-AM | Manaus-AM |
| MSC | Fem | 50 | Professora | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| MRBM | Fem | 32 | Do lar | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |
| OSC | Fem | 48 | Do lar | AR | Fonte Boa-AM | Manaus-AM |
| OCS | Fem | 55 | Aposentada | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| OBG | Fem | 44 | Aposentada | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| RCF | Fem | 43 | Do lar | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| TSO | Fem | 27 | Estudante | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |

Tabela 17 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 2 / Óleo de linhaça (2g / dia). Identificação.

| Nome (iniciais) | Sexo | Idade (anos) | Profissão | Diagnóstico Clínico | Naturalidade | Procedência |
|-----------------|------|--------------|------------|---------------------|---------------|-------------|
| CCS | Fem | 41 | Vendedora | AR | Parintins-AM | Manaus-AM |
| GSF | Fem | 31 | Do lar | LES | Santarém-PA | Manaus-AM |
| LSN | Fem | 41 | Do lar | AR | Carauari-AM | Manaus-AM |
| MALS | Fem | 52 | Do lar | LES | Coari-AM | Manaus-AM |
| MGMS | Fem | 39 | Do lar | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| MLRL | Fem | 45 | Do lar | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| MAS | Fem | 41 | Professora | LES | Humaitá-AM | Manaus-AM |
| MMS | Fem | 36 | Do lar | AR | Manacapuru-AM | Manaus-AM |
| OBM | Fem | 47 | Do lar | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| RA | Fem | 46 | Aposentada | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| SSV | Fem | 47 | Aposentada | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| ZCSA | Fem | 35 | Do lar | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |

Tabela 18 - Pacientes portadores de SS acompanhados durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 3 / Placebo. Identificação.

| Nome (iniciais) | Sexo | Idade (anos) | Profissão | Diagnóstico Clínico | Naturalidade | Procedência |
|-----------------|------|--------------|--------------|---------------------|----------------------|-------------|
| EF | Fem | 41 | Bióloga | AR | São Paulo-SP | Manaus-AM |
| ESS | Fem | 41 | Do lar | LES | Alenquer-PA | Manaus-AM |
| GKMB | Fem | 26 | Farmacêutica | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| GMS | Fem | 32 | Estudante | LES | Manacapuru-AM | Manaus-AM |
| JOG | Fem | 36 | Doméstica | AR | Alenquer-PA | Manaus-AM |
| KBS | Fem | 47 | Escrevente | AR | Manaus-AM | Manaus-AM |
| LMG | Fem | 33 | Caixa | AR | Itacoatiara-AM | Manaus-AM |
| LMFO | Fem | 36 | Do lar | AR | S.A. do Içá-AM | Manaus-AM |
| MPSVC | Fem | 45 | Contadora | AR | Borba-AM | Manaus-AM |
| MRCA | Fem | 25 | Secretária | AR | Urucurituba-AM | Manaus-AM |
| MBS | Fem | 30 | Do lar | LES | Benjamin Constant-AM | Manaus-AM |
| SRCC | Fem | 37 | Autônoma | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |
| TAC | Fem | 41 | Doméstica | LES | Manaus-AM | Manaus-AM |

Tabela 19 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 1 / Óleo de linhaça (1g / dia). Testes Diagnósticos para Olho Seco.

| Pacientes (grupo e número) | BUT inicial OD/OE (seg) | BUT final OD/OE (seg) | Schirmer inicial OD/OE (mm) | Schirmer final OD/OE (mm) | RB/ VB inicial OD/OE | RB/ VB final OD/OE | Citologia Impressão inicial OD sup/ OD temp | Citologia Impressão final OD sup/ OD temp |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---|---|
| G1-1 | 5/5 | 5/6 | 8/8 | 8/9 | 4/3 | 3/3 | 4/4 | 1/3 |
| G1-2 | 3/3 | 4/5 | 8/9 | 10/10 | 3/3 | 3/3 | 3/4 | 1/3 |
| G1-3 | 4/4 | 4/5 | 6/8 | 7/8 | 3/3 | 3/3 | 4/8 | 1/0 |
| G1-4 | 2/2 | 3/4 | 7/6 | 7/7 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 1/2 |
| G1-5 | 4/4 | 4/4 | 4/5 | 5/6 | 3/3 | 3/2 | 2/4 | 0/4 |
| G1-6 | 4/4 | 5/6 | 8/9 | 10/10 | 3/3 | 3/2 | 3/4 | 0/2 |
| G1-7 | 3/3 | 4/4 | 8/9 | 9/9 | 3/3 | 3/3 | 3/4 | 0/0 |
| G1-8 | 8/8 | 9/10 | 8/9 | 10/11 | 3/3 | 3/3 | 2/7 | 1/6 |
| G1-9 | 3/3 | 4/4 | 8/9 | 10/10 | 3/3 | 3/2 | 2/4 | 0/2 |
| G1-10 | 5/5 | 10/11 | 8/5 | 8/8 | 3/3 | 2/2 | 3/5 | 0/3 |
| G1-11 | 3/3 | 4/4 | 5/5 | 6/6 | 7/5 | 6/5 | 2/4 | 1/3 |
| G1-12 | 3/3 | 4/4 | 5/5 | 6/5 | 6/5 | 6/5 | 9/9 | 8/7 |
| G1-13 | 7/6 | 7/7 | 7/7 | 8/9 | 3/4 | 3/3 | 2/4 | 1/2 |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc., para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) BUT: "Break-Up Time", ou tempo de quebra (do filme lacrimal), medido em segundos; exame feito no olho direito (OD) e esquerdo (OE);
- 3) Schirmer: Teste de Schirmer, tipo I, medido em milímetros; exame feito no OD e no OE;
- 4) RB/VB: teste feito com o corante Rosa de Bengala (RB), com o método descrito por Van Bijnsterveldt, medido em pontos, de zero a nove; feito no OD e no OE.
- 5) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >seis pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 20 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 2 / Óleo de linhaça (2g / dia). Testes Diagnósticos para Olho Seco.

| Pacientes (grupo e número) | BUT inicial OD/OE (seg) | BUT final OD/OE (seg) | Schirmer inicial OD/OE (mm) | Schirmer final OD/OE (mm) | RB/ VB inicial OD/OE | RB/ VB final OD/OE | Citologia Impressão inicial OD sup/ OD temp | Citologia Impressão final OD sup/ OD temp |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---|---|
| G2-1 | 4/4 | 4/4 | 8/9 | 10/10 | 3/2 | 3/1 | 3/5 | 2/4 |
| G2-2 | 3/3 | 4/3 | 4/5 | 4/4 | 7/6 | 7/6 | 5/7 | 2/3 |
| G2-3 | 3/3 | 4/4 | 8/9 | 9/9 | 3/4 | 3/4 | 3/4 | 2/3 |
| G2-4 | 3/3 | 3/3 | 8/9 | 9/10 | 3/3 | 3/3 | 1/8 | 0/6 |
| G2-5 | 4/4 | 5/5 | 8/9 | 10/9 | 3/5 | 3/4 | 2/4 | 2/4 |
| G2-6 | 3/3 | 4/4 | 9/8 | 10/8 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 0/3 |
| G2-7 | 3/3 | 4/4 | 8/9 | 8/9 | 3/4 | 3/4 | 3/4 | 2/3 |
| G2-8 | 4/5 | 5/6 | 4/6 | 5/7 | 4/3 | 4/3 | 3/4 | 0/3 |
| G2-9 | 3/3 | 4/4 | 7/9 | 8/10 | 5/3 | 4/3 | 5/6 | 3/6 |
| G2-10 | 5/6 | 5/6 | 8/9 | 9/10 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 1/1 |
| G2-11 | 5/5 | 6/6 | 8/9 | 9/9 | 4/2 | 3/3 | 4/5 | 3/6 |
| G2-12 | 6/6 | 6/7 | 8/9 | 9/9 | 4/3 | 3/3 | 2/6 | 2/4 |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) BUT: "Break-Up Time", ou tempo de quebra (do filme lacrimal), medido em segundos; exame feito no olho direito (OD) e esquerdo (OE);
- 3) Schirmer: Teste de Schirmer, tipo I, medido em milímetros; exame feito no OD e no OE;
- 4) RB/VB: teste feito com o corante Rosa de Bengala (RB), com o método descrito por Van Bjusterveldt, medido em pontos, de zero a nove; feito no OD e no OE.
- 5) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C > seis pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 21 - Pacientes portadores de SS acompanhados durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 3 / Placebo. Testes Diagnósticos para Olho Seco.

| Pacientes (grupo e número) | BUT inicial OD/OE (seg) | BUT final OD/OE (seg) | Schirmer inicial OD/OE (mm) | Schirmer final OD/OE (mm) | RB/ VB inicial OD/OE | RB/ VB final OD/OE | Citologia Impressão inicial OD sup/ OD temp | Citologia Impressão final OD sup/ OD temp |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---|---|
| G3-1 | 8/8 | 9/9 | 8/9 | 9/9 | 3/2 | 2/2 | 1/7 | 2/6 |
| G3-2 | 3/3 | 3/3 | 8/9 | 9/9 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 1/4 |
| G3-3 | 7/7 | 7/7 | 9/8 | 9/9 | 3/3 | 3/3 | 3/4 | 3/4 |
| G3-4 | 4/4 | 4/4 | 8/8 | 8/8 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 2/4 |
| G3-5 | 2/2 | 2/2 | 5/6 | 5/5 | 8/9 | 8/9 | 7/10 | 5/7 |
| G3-6 | 4/5 | 4/5 | 7/8 | 8/8 | 3/2 | 3/2 | 5/3 | 4/5 |
| G3-7 | 4/4 | 4/4 | 8/9 | 9/10 | 3/3 | 3/3 | 1/4 | 1/4 |
| G3-8 | 4/4 | 4/4 | 8/9 | 9/9 | 3/3 | 3/3 | 3/4 | 3/4 |
| G3-9 | 5/4 | 5/4 | 8/9 | 8/9 | 4/3 | 4/3 | 1/4 | 1/4 |
| G3-10 | 2/3 | 3/3 | 7/8 | 7/7 | 4/3 | 4/3 | 3/4 | 3/3 |
| G3-11 | 5/5 | 5/5 | 8/9 | 8/8 | 3/3 | 3/3 | 2/4 | 2/4 |
| G3-12 | 4/4 | 4/4 | 9/8 | 9/9 | 3/3 | 3/3 | 3/4 | 3/3 |
| G3-13 | 5/5 | 5/5 | 9/8 | 8/9 | 3/3 | 3/3 | 1/5 | 2/4 |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc. : para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) BUT: "Break-Up Time", ou tempo de quebra (do filme lacrimal), medido em segundos; exame feito no olho direito (OD) e esquerdo (OE);
- 3) Schirmer: Teste de Schirmer, tipo I, medido em milímetros; exame feito no OD e no OE;
- 4) RB/VB: teste feito com o corante Rosa de Bengala (RB), com o método descrito por Van Bjusterveldt, medido em pontos, de zero a nove; feito no OD e no OE.
- 5) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C > seis pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 22 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 1. Óleo de linhaça 1g / dia. Questionários.

| Pacientes (grupo e número) | Questionário OSDI® Inicial | Questionário OSDI® final | Duração do Tratamento (dias) | Duração do Tratamento (dias) |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| G1-1 | 46.9 | 41.7 | 180 | 180 |
| G1-2 | 50.0 | 45.5 | 180 | 180 |
| G1-3 | 41.7 | 37.5 | 180 | 180 |
| G1-4 | 56.8 | 52.1 | 180 | 180 |
| G1-5 | 55.6 | 46.9 | 180 | 180 |
| G1-6 | 53.6 | 52.1 | 180 | 180 |
| G1-7 | 46.9 | 41.7 | 180 | 180 |
| G1-8 | 37.5 | 34.1 | 180 | 180 |
| G1-9 | 41.7 | 37.5 | 180 | 180 |
| G1-10 | 46.9 | 45.5 | 180 | 180 |
| G1-11 | 62.5 | 68.2 | 180 | 180 |
| G1-12 | 69.4 | 71.4 | 180 | 180 |
| G1-13 | 52.1 | 52.1 | 180 | 180 |

Obs.: OSDI® é sigla para "Ocular Surface Disease Index", que é um questionário especialmente elaborado para avaliar de forma subjetiva os sintomas relacionados ao olho seco (ceratoconjuntivite seca), cujos resultados, após a análise das respostas dos pacientes a perguntas relacionadas aos sintomas de olho seco, são avaliados em escala de 0 a 100 e os mais elevados representam maior impedimento.

Tabela 23 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 2. Óleo de linhaça 2g / dia. Questionários.

| Pacientes (grupo e número) | Questionário OSDI® Inicial | Questionário OSDI® final | Duração do Tratamento (dias) | Duração do Tratamento (dias) |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| G2-1 | 55.6 | 53.6 | 180 | 180 |
| G2-2 | 53.6 | 52.1 | 180 | 180 |
| G2-3 | 56.8 | 55.6 | 180 | 180 |
| G2-4 | 46.9 | 45.5 | 180 | 180 |
| G2-5 | 53.6 | 52.1 | 180 | 180 |
| G2-6 | 62.5 | 56.8 | 180 | 180 |
| G2-7 | 45.5 | 41.7 | 180 | 180 |
| G2-8 | 50.0 | 45.5 | 180 | 180 |
| G2-9 | 55.6 | 52.1 | 180 | 180 |
| G2-10 | 45.5 | 45.5 | 180 | 180 |
| G2-11 | 46.9 | 45.5 | 180 | 180 |
| G2-12 | 37.5 | 35.7 | 180 | 180 |

Obs.: OSDI® é sigla para "Ocular Surface Disease Index", que é um questionário especialmente elaborado para avaliar de forma subjetiva os sintomas relacionados ao olho seco (ceratoconjuntivite seca), cujos resultados, após a análise das respostas dos pacientes a perguntas relacionadas aos sintomas de olho seco, são avaliados em escala de 0 a 100 e os mais elevados representam maior impedimento.

Tabela 24 - Pacientes portadores de SS submetidos a acompanhamento durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Grupo 3. Placebo. Questionários.

| Pacientes (grupo e número) | Questionário OSDI® Inicial | Questionário OSDI® final | Duração do Tratamento (dias) | Duração do Tratamento (dias) |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| G3-1 | 37.5 | 37.5 | 180 | 180 |
| G3-2 | 41.7 | 45.5 | 180 | 180 |
| G3-3 | 37.5 | 41.7 | 180 | 180 |
| G3-4 | 41.7 | 45.5 | 180 | 180 |
| G3-5 | 35.7 | 37.5 | 180 | 180 |
| G3-6 | 46.9 | 45.5 | 180 | 180 |
| G3-7 | 46.9 | 50.0 | 180 | 180 |
| G3-8 | 50.0 | 52.1 | 180 | 180 |
| G3-9 | 46.9 | 50.0 | 180 | 180 |
| G3-10 | 53.6 | 55.6 | 180 | 180 |
| G3-11 | 46.9 | 50.0 | 180 | 180 |
| G3-12 | 53.6 | 56.8 | 180 | 180 |
| G3-13 | 46.9 | 45.5 | 180 | 180 |

Obs.: OSDI® é sigla para "Ocular Surface Disease Index", que é um questionário especialmente elaborado para avaliar de forma subjetiva os sintomas relacionados ao olho seco (ceratoconjuntivite seca), cujos resultados, após a análise das respostas dos pacientes a perguntas relacionadas aos sintomas de olho seco, são avaliados em escala de 0 a 100 e os mais elevados representam maior impedimento.

Tabela 25 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior (sup.) inicial e final. Grupo 1. Óleo de linhaça (1g).

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD sup Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD sup Pontos (Classe) |
|-------------------------------|---|---|
| G1-1 | 4 (B) | 1 (A) |
| G1-2 | 3 (A) | 1 (A) |
| G1-3 | 4 (B) | 1 (A) |
| G1-4 | 2 (A) | 1 (A) |
| G1-5 | 2 (A) | 0 (A) |
| G1-6 | 3 (A) | 0 (A) |
| G1-7 | 3 (A) | 0 (A) |
| G1-8 | 2 (A) | 1 (A) |
| G1-9 | 2 (A) | 0 (A) |
| G1-10 | 3 (A) | 0 (A) |
| G1-11 | 2 (A) | 1 (A) |
| G1-12 | 9 (C) | 8 (C) |
| G1-13 | 2 (A) | 1 (A) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 26 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal (temp.) inicial e final. Grupo 1. Óleo de linhaça (1g).

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD temp Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD temp Pontos (Classe) |
|---------------------------------------|--|--|
| G1-1 | 4 (B) | 3 (A) |
| G1-2 | 4 (B) | 3 (A) |
| G1-3 | 8 (C) | 0 (A) |
| G1-4 | 4 (B) | 2 (A) |
| G1-5 | 4 (B) | 4 (B) |
| G1-6 | 4 (B) | 2 (A) |
| G1-7 | 4 (B) | 0 (A) |
| G1-8 | 7 (C) | 6 (B) |
| G1-9 | 4 (B) | 2 (A) |
| G1-10 | 5 (B) | 3 (A) |
| G1-11 | 4 (B) | 3 (A) |
| G1-12 | 9 (C) | 7 (C) |
| G1-13 | 4 (B) | 2 (A) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup) e temporal (OD temp).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 27 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior (sup) inicial e final. Grupo 2. Óleo de linhaça (2g).

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD sup Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD sup Pontos (Classe) |
|---------------------------------------|---|---|
| G2-1 | 3 (A) | 2 (A) |
| G2-2 | 5 (B) | 2 (A) |
| G2-3 | 3 (A) | 2 (A) |
| G2-4 | 1 (A) | 0 (A) |
| G2-5 | 2 (A) | 2 (A) |
| G2-6 | 2 (A) | 0 (A) |
| G2-7 | 3 (A) | 2 (A) |
| G2-8 | 3 (A) | 0 (A) |
| G2-9 | 5 (B) | 3 (A) |
| G2-10 | 2 (A) | 1 (A) |
| G2-11 | 4 (B) | 3 (A) |
| G2-12 | 2 (A) | 2 (A) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 28 - Pacientes portadores de SS submetidos ao tratamento com OL durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal (temp) inicial e final. Grupo 2. Óleo de linhaça (2g).

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD temp Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD temp Pontos (Classe) |
|---------------------------------------|--|--|
| G2-1 | 5 (B) | 4 (B) |
| G2-2 | 7 (C) | 3 (A) |
| G2-3 | 4 (B) | 3 (A) |
| G2-4 | 8 (C) | 6 (B) |
| G2-5 | 4 (B) | 4 (B) |
| G2-6 | 4 (B) | 3 (A) |
| G2-7 | 4 (B) | 3 (A) |
| G2-8 | 4 (B) | 3 (A) |
| G2-9 | 6 (B) | 6 (B) |
| G2-10 | 4 (B) | 1 (A) |
| G2-11 | 5 (B) | 6 (B) |
| G2-12 | 6 (B) | 4 (B) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 29 - Pacientes portadores de SS acompanhados durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior inicial e final. Grupo 3. Placebo.

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD sup Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD sup Pontos (Classe) |
|---------------------------------------|---|---|
| G3-1 | 1 (A) | 2 (A) |
| G3-1 | 2 (A) | 1 (A) |
| G3-3 | 3 (A) | 3 (A) |
| G3-4 | 2 (A) | 2 (A) |
| G3-5 | 7 (C) | 5 (B) |
| G3-6 | 5 (B) | 4 (B) |
| G3-7 | 1 (A) | 1 (A) |
| G3-8 | 3 (A) | 3 (A) |
| G3-9 | 1 (A) | 1 (A) |
| G3-10 | 3 (A) | 3 (A) |
| G3-11 | 2 (A) | 2 (A) |
| G3-12 | 3 (A) | 3 (A) |
| G3-13 | 1 (A) | 2 (A) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 7 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

Tabela 30 - Pacientes portadores de SS acompanhados durante 180 dias, na cidade de Manaus, 2006. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) superior inicial e final. Grupo 3. Placebo. Citologia de Impressão da conjuntiva do olho direito (OD) temporal inicial e final. Grupo 3. Placebo.

| Pacientes (grupo e número) | Citologia Impressão inicial OD temp Pontos (Classe) | Citologia Impressão final OD temp Pontos (Classe) |
|---------------------------------------|--|--|
| G3-1 | 7 (C) | 6 (B) |
| G3-2 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-3 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-4 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-5 | 10 (C) | 7 (C) |
| G3-6 | 3 (A) | 5 (B) |
| G3-7 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-8 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-9 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-10 | 4 (B) | 3 (A) |
| G3-11 | 4 (B) | 4 (B) |
| G3-12 | 4 (B) | 3 (A) |
| G3-13 | 4 (B) | 4 (B) |

Siglas usadas:

- 1) G1-1, G1-2, etc.: para identificar os pacientes estudados, G1-1 significando "grupo 1, paciente 1";
- 2) Citologia de Impressão: exame especial, medido em pontos, de 0 a 2 para 7 parâmetros diferentes*, cada um avaliado separadamente, considerando Classe A de 0 a 3 pontos, Classe B de 4 a 6 e Classe C >6 pontos. Exame feito no OD, na conjuntiva superior (OD sup.) e temporal (OD temp.).

* Celularidade, cell-to-cell contact, nucleus/cytoplasm ratio, cromatina nuclear, distribuição goblet cells, queratinização, células inflamatórias.

ANEXO X

Gráfico 19 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Probabilidade normal ("normal plot") para o modelo completo (BUT).

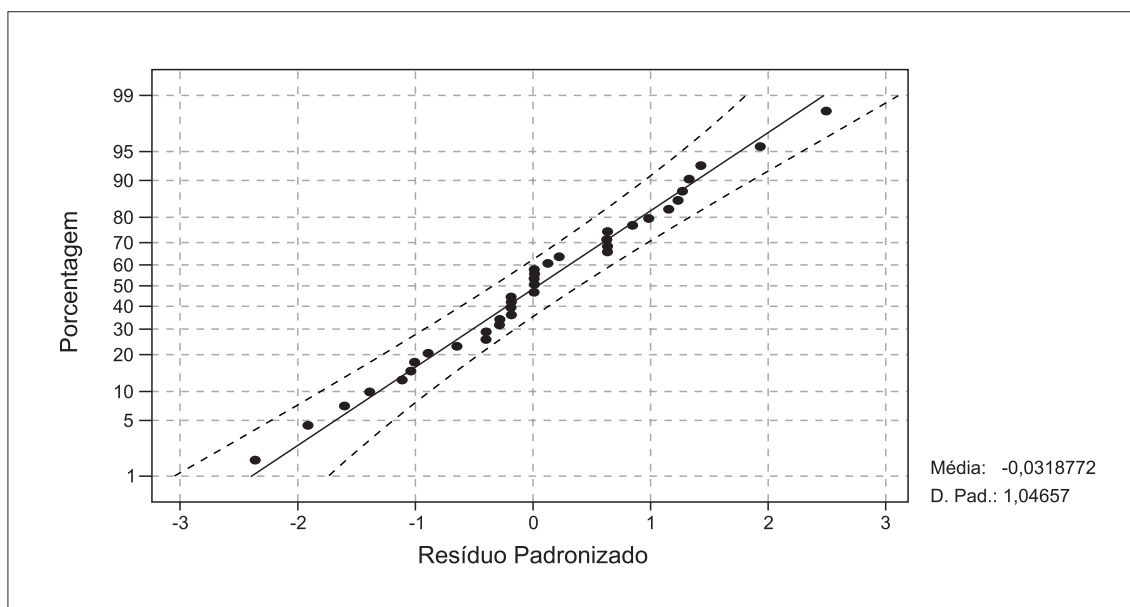


Gráfico 20 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (BUT).

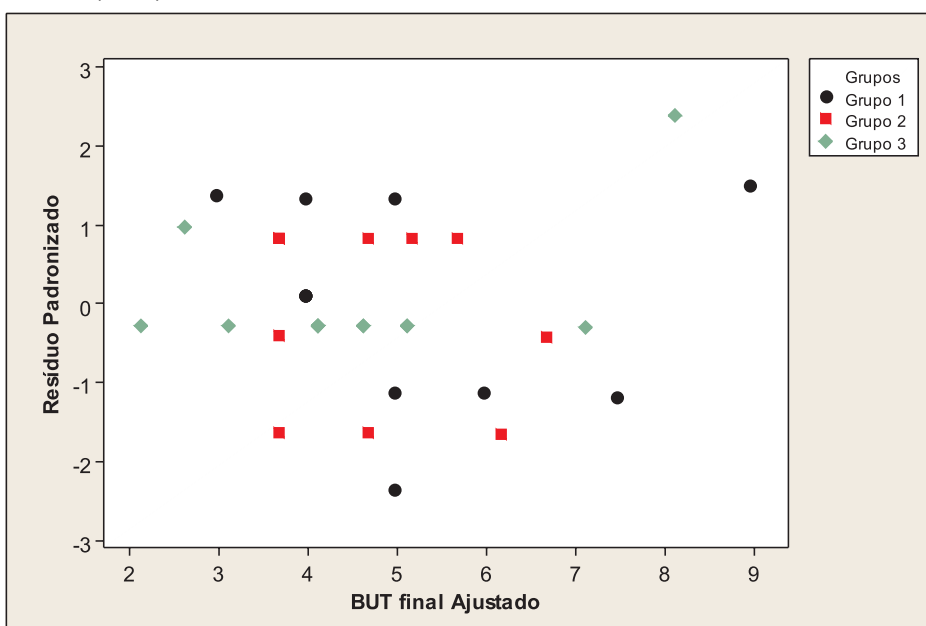


Gráfico 21 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Probabilidade normal ("normal plot") para BUT final = Grupos + BUT inicial.

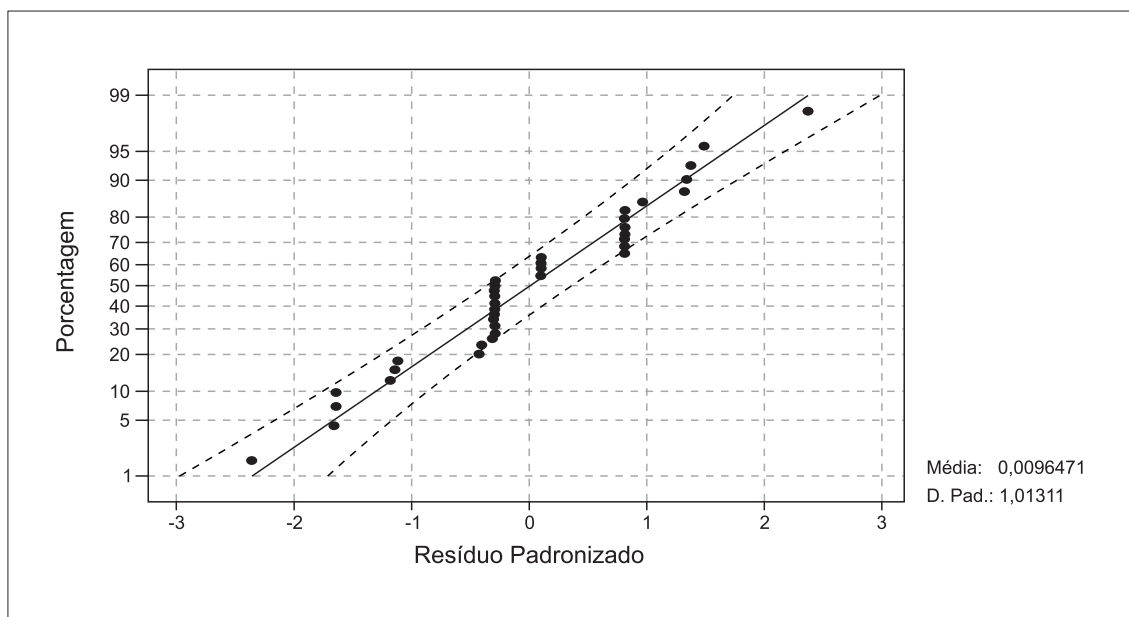


Gráfico 22 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Probabilidade normal para o modelo completo para o teste SCH.

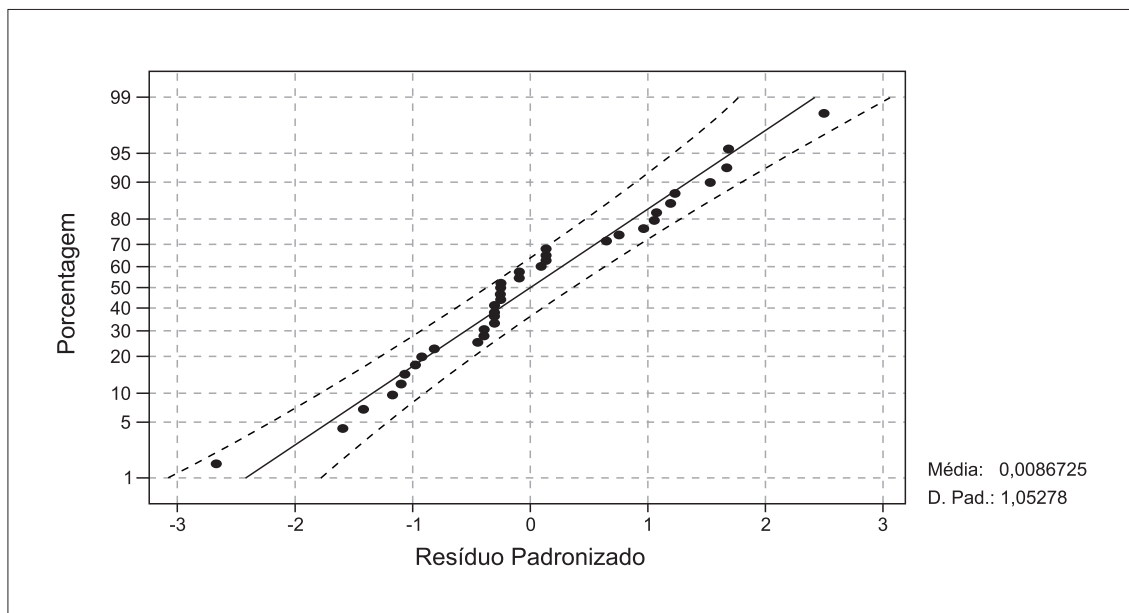


Gráfico 23 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1g de OL ao dia, Grupo 2 - 2g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Resíduo versus valores ajustados para o modelo de retas paralelas (SCH).

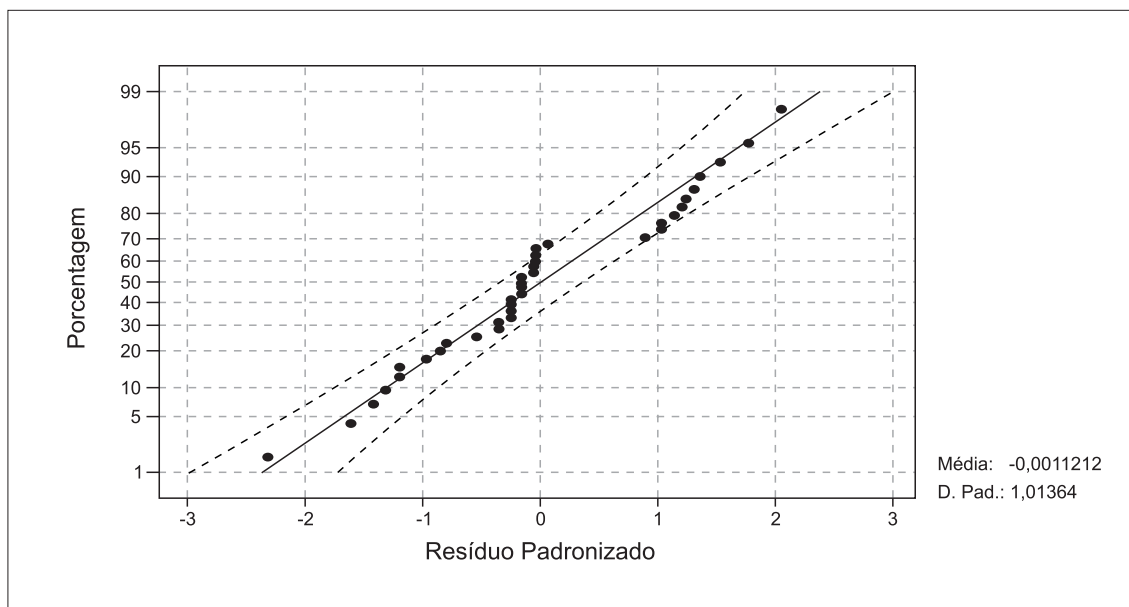


Gráfico 24 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1 g de OL ao dia, Grupo 2 - 2 g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Probabilidade normal para o modelo completo (questionário OSDI®).

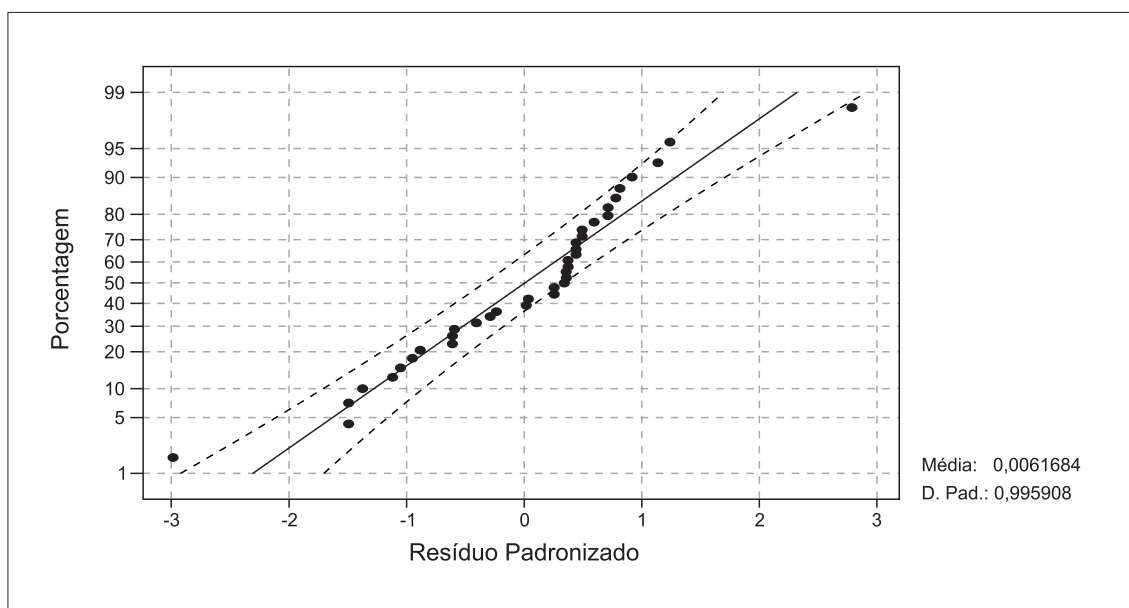
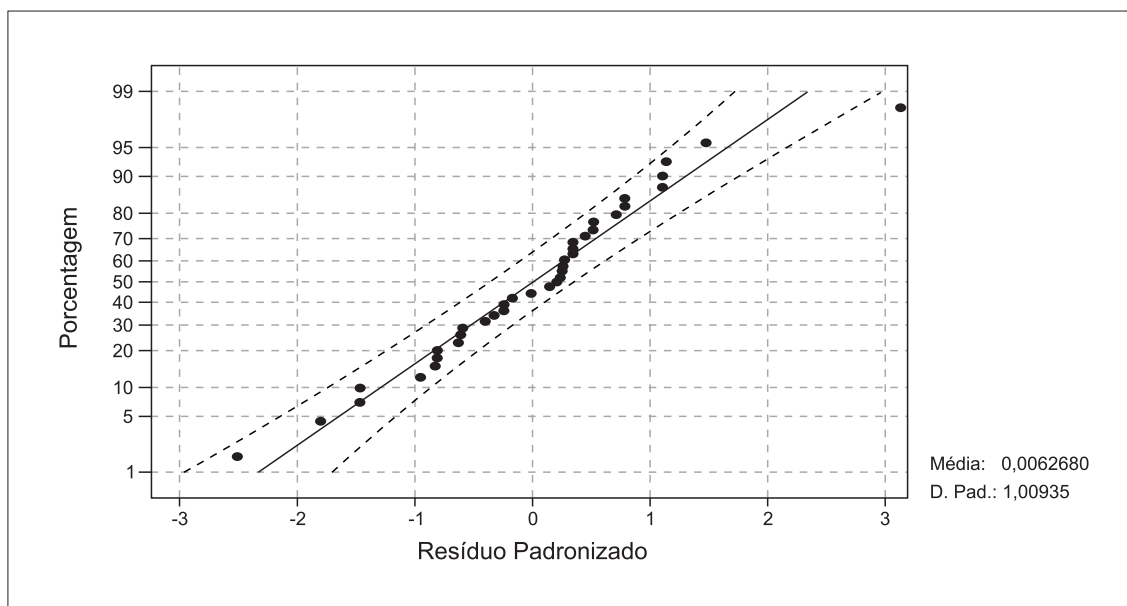


Gráfico 25 - Pacientes portadores de SS, acompanhados por 180 dias, submetidos ao tratamento com OL ou Placebo (Grupo 1 - 1 g de OL ao dia, Grupo 2 - 2 g de OL ao dia, Grupo 3 - Placebo), na cidade de Manaus, 2006. Probabilidade normal para o modelo de retas paralelas (questionário OSDI®).



ANEXO XI



Investindo na Sua Fórmula

PAG: 1

CERTIFICADO DE ANALISES

PRODUTO: CAPSULAS DE OLEO DE LINHACA 1000 MG
 LOTE_FABRICANTE: 03100244
 PAIS DE ORIGEM: BRASIL
 PROCEDENCIA: BRASIL
 CLIENTE: PRONATUS DO AMAZONAS IND COM
 DATA DE ANALISE: 25/11/2003

FABRICACAO.: 10/2003 N.FISC: 36740
 VALIDADE....: 10/2005 QTD: 0,500

| TESTES | ESPECIFICACOES | RESULTADOS |
|---------------------|--|-------------|
| Aspecto | *!Liquido oleoso | !De acordo |
| Cor | *!Amarelo ou avermelhado | !De acordo |
| Odor | *!Caracteristico | !De acordo |
| Sabor | *!Caracteristico | !De acordo |
| Indice de iodo | !Acima de 170g iodo/100g | !180g |
| Densidade relativa | *!0.925 a 0.935g/ml | !0.932g/ml |
| Variacao de peso | !925 a 1075mg/caps. | !947 a 1070 |
| Indice de peroxido | !Menor que 125.0 mEq/kg | !7.9mEq/kg |
| Peso medio | *!950 a 1.050mg/caps. | !1.008mg/ca |
| Contagem microbiana | !Nao mais que 500ufc/g | !<10ufc/g |
| Fungos e leveduras | !Nao mais que 100ufc/g | !<10ufc/g |
| Patogenos | !Ausente de salmonela sp, E.coli e enterobacterias | !De acordo |
| Agua (K.F) | !Nao mais que 8.0% | !1.0% |

REF.BIBLIOGRAFICA:O PRODUTO ESTA EM ACORDO COM AS ESPECIFICACOES DO FABRICANTE

(*! Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratorio de Controle de Qualidade VIA FARMA, e os demais estao em conformidade com o certificado de analise do fabricante.

Parecer Tecnico:Dentro dos itens analisados,o lote cumpre com as especificacoes

ESTE DOCUMENTO E UMA COPIA DO ORIGINAL !
SE HOUVER DUVIDA ENTRE EM CONTATO C/ NOSSO DEPTO.TECNICO.

Regina Carla O. da Cruz
 Dra. Regina Carla O. da Cruz
 Farmacêutica Responsável
 CRF. N.º 28236

Rua Labatut, 403 - CEP 04214-000 - Ipiranga - São Paulo/SP

Teleendas (11) 6167-5718 - 0800-7755718 - Fax (11) 6167-5725 - Administrativo (11) 6167-5720 - E-mail vendas@viafarmanet.com.br - www.viafarmanet.com.br