

## **Prevalência de sinais e sintomas de olho seco em pacientes com Glaucoma em um serviço de referência no Pará**

### **Prevalence of signs and symptoms of dry eye in patients with Glaucoma in a reference service in Pará**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-050

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 09/03/2023

#### **Ana Catarina Mattos Fernandes**

Residente de Oftalmologia

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: ana\_catarina\_mf@hotmail.com

#### **Alana Valéria Matos Besteiro**

Residente de Oftalmologia

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: alanabesteiro@gmail.com

#### **Tássio Cruz Xavier**

Residente de Oftalmologia

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: tassiocx@gmail.com

#### **Cantidio Joao Silva da Trindade Junior**

Residente de Oftalmologia

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: cantidiojunior17@gmail.com

#### **Elise Klautau Cardoso Teixeira**

Especialista em Oftalmologista

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: elisekcardoso@gmail.com

#### **Cristina Cardoso Coimbra Cunha**

Doutorado em Ciências Visuais

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: cristinacoimbracunha@gmail.com

### **RESUMO**

A neuropatia óptica glaucomatosa está relacionada a degeneração progressiva do nervo óptico e danos às células ganglionares da retina. Possui como principal fator de risco modificável a

pressão intraocular (PIO) elevada, o que representa atualmente um grande alvo para o tratamento farmacológico. É frequente o uso de diversas classes de colírios hipotensores, que objetivam a redução da PIO. A citotoxicidade e a alta prevalência de distúrbios da superfície ocular relacionadas ao uso de colírios já foram relatadas em vários estudos. Portanto, este trabalho teve por objetivo estabelecer a prevalência de sinais e sintomas de olho seco em pacientes com glaucoma em um serviço de referência no Pará. Foram incluídos 30 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. A avaliação dos portadores de glaucoma foi baseada em testes objetivos como: Schirmer, tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT) e teste da Fluoresceína, além da resposta a um questionário, que visa a avaliação subjetiva das queixas oftalmológicas de olho seco. Toda a avaliação foi feita no mesmo dia. Em conclusão, observou-se associação de sinais e de sintomas de olho seco na população com glaucoma, com maior sintomatologia os que fazem uso de colírio contendo prostaglandina, e os que fazem uso associado de mais de um colírio. Entretanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a amostra analisada.

**Palavras-chave:** síndromes do olho seco, Glaucoma, acuidade visual, qualidade de vida.

## ABSTRACT

Glaucomatous optic neuropathy is related to progressive degeneration of the optic nerve and damage to retinal ganglion cells. Its main modifiable risk factor is high intraocular pressure (IOP), which currently represents a major target for pharmacological treatment. The use of several classes of hypotensive eye drops, which aim to reduce IOP, is frequent. Cytotoxicity and the high prevalence of ocular surface disorders related to the use of eye drops have already been reported in several studies. Therefore, this study aimed to establish the prevalence of signs and symptoms of dry eye in patients with glaucoma in a reference service in Pará. Thirty patients who met the inclusion and exclusion criteria were included. The evaluation of patients with glaucoma was based on objective tests such as: Schirmer, tear film breakup time (BUT) and the Fluorescein test, in addition to the response to a questionnaire, which aims at the subjective evaluation of ophthalmological complaints of dry eye. The entire evaluation was done on the same day. In conclusion, there was an association of signs and symptoms of dry eye in the population with glaucoma, with greater symptomatology those who use eye drops containing prostaglandin, and those who make associated use of more than one eye drop. However, no statistically significant difference was found between the analyzed sample.

**Keywords:** dry eye syndromes, Glaucoma, visual acuity, quality of life.

## 1 INTRODUÇÃO

O glaucoma se caracteriza como uma neuropatia ocular relacionada a degeneração progressiva do nervo óptico e danos às células ganglionares da retina (RGCs) podendo resultar em cegueira irreversível (DAVIS, et al., 2016). Geralmente seu avanço ocorre de forma assintomática e permanece indetectável até os estágios avançados se uma avaliação oftalmológica completa de rastreio não for realizada. Os métodos atuais de identificação de glaucoma incluem medições de pressão intraocular (PIO), teste de campo visual (CV) e

tomografia de coerência óptica (OCT), com cada técnica examinando diferentes características do processo da doença (PHU, et al., 2020).

Quanto ao tratamento, as modalidades vão desde terapêuticas clínicas, baseada no uso de colírios, ao tratamento cirúrgico nos casos de falha, intolerância ou dificuldade no seguimento do tratamento clínico proposto. O objetivo do tratamento do glaucoma é manter a função visual do paciente e garantir qualidade de vida em um custo sustentável. Medicamentos tópicos, como colírios, são frequentemente usados, visando garantir conforto ao paciente, no entanto, estudos relatam que o uso de colírios a longo prazo gera alta prevalência de sinais e sintomas de olho seco devido sus componentes ativos e conservantes, que podem afetar a superfície ocular (CVENKEL, et al., 2015; STEVEN, et al., 2018).

O Olho seco, ou Síndrome da Lágrima Disfuncional, é uma doença multifatorial e crônica, caracterizada por afetar a superfície ocular e o filme lacrimal, relacionada à baixa qualidade e quantidade do fluido lacrimal, gerando desconforto na superfície ocular, diminuição da acuidade visual, dor, sensação de queimação e de corpo estranho, instabilidade do filme lacrimal e potencial dano à superfície ocular (ZHANG et al. 2018).

Os membros do TFOS DEWS II, reconhecem olho seco como uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada de sintomas oculares, nos quais a instabilidade do filme lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação da superfície ocular, danos e anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos. Os pacientes com disfunção lacrimal geralmente apresentam irritação ocular intermitente a constante, fotofobia e sensação de corpo estranho, ardor e visão flutuante. Clinicamente, há disparidade na extensão do lacrimejamento, inervação da córnea, sensibilidade e dor entre a população de pacientes (CRAIG, et al, 2017).

Esses pacientes podem ser classificados em basicamente em dois grupos: olho seco com produção lacrimal reduzida (deficiência aquosa) e olho seco com evaporação aumentada do filme lacrimal ou em alguns casos como uma combinação dos dois (OSAE, et al., 2017). O diagnóstico é feito por meio da anamnese, exame oftalmológico completo, que inclui exame das margens palpebrais, biomicroscopia com lâmpada de fenda, avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT), tingimento da superfície ocular com Fluoresceína, Rosa Bengala ou Lisameina Verde. Além de testes como o de Schirmer (I, II e basal), análise bioquímica do filme lacrimal e citologia de impressão da córnea e conjuntiva (PAULSEN, et al., 2014; NISHIWAKI-DANTAS, 2000). E para avaliar o impacto da síndrome na qualidade de vida dos portadores e permitir a padronização das queixas dos pacientes, diversos questionários foram elaborados e testados (OSDI).

O diagnóstico diferencial é feito por exclusão de outras patologias que podem causar sintomas semelhantes, como conjuntivites, blefarites, anormalidades da córnea e conjuntiva, ceratite filamentar, além de condições sistêmicas que podem interferir na superfície ocular, como as de origem reumatológicas (CRAIG, et al, 2017).

O tratamento para olho seco, a depender de sua causa, pode não ser capaz de atingir sua cura, tendo como principais objetivos aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. É feito principalmente por meio de lágrimas artificiais, géis e pomadas para a reposição do filme lacrimal, além da redução dos fatores de risco ambientais, como exposição excessiva a telas de computadores e celulares e uso de medicamentos que predisponham essa condição. Dietas com maior ingestão de ácidos graxos ômega-3 e acupuntura por meio da modulação da atividade do nervo vago também se demonstram eficazes (ZHANG et al. 2018).

Na ausência de resultados satisfatórios na redução dos sintomas, pode-se ainda incluir a utilização de plugues pontuais, corticosteroides, ciclosporina, tetraciclina e lentes de contato terapêuticas (LIN et al. 2018; MESSMER, et al, 2015).

## 2 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado no Departamento de Oftalmologia Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, localizado em Belém-PA.

No grupo Caso foram incluídos 30 pacientes portadores da doença de glaucoma que obedecerem aos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: Serem pacientes maiores de 18 anos de idade, cadastrados no Departamento de Oftalmologia Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza; Possuírem diagnóstico clínico de glaucoma e fazerem uso de medicação tópica antiglaucomatosa há mais de 12 meses; Terem lido e assinado o Termo de Consentimento Livre, após esclarecimento fornecido pelos pesquisadores.

Critérios de exclusão: Apresentarem doenças sistêmicas que causem olho seco, como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide ou Síndrome de Sjörgen; Fazerem uso recorrente ou nos últimos 3 meses de corticosteroides tópicos ou sistêmicos ou colírios não esteróides anti-inflamatórios; Fazerem uso recorrente ou nos últimos 3 meses de medicação sistêmica potencializadora de olho seco, como antidepressivos, contraceptivos orais, antihistaminicos ou anticolinergicos; Fazerem uso de lentes de contato; Fazerem uso recorrente de plugs lacrimais; Possuírem antecedentes de cirurgia ocular (corneana, conjuntival ou de glaucoma) recente (menor que seis meses) e anomalias estruturais e/ ou funcionais da superfície ocular ou pálpebras.

A avaliação dos portadores de glaucoma foi feita baseada na metodologia proposta por Costa, et al., 2012, com recurso a 3 testes (1) Teste de Schirmer; (2) Teste da Fluoresceína e (3) a resposta a um questionário, que visa a avaliação subjetiva das queixas oftalmológicas de olho seco. Toda a avaliação foi feita no mesmo dia.

Para o teste de Schirmer (sem anestesia) os pacientes foram convidados a olhar para cima e a tira-teste foi colocada no fundo de saco inferior e retirada após 5 minutos. A leitura foi feita usando a escala graduada incluída nas próprias tiras. Em seguida foi colocado no fundo de saco inferior uma gota de Fluoresceína Sódica 1%. A observação foi feita na lâmpada de fenda utilizando o filtro azul de cobalto e constatando o *Break Up Time* (BUT). Ainda com o recurso da Fluoresceína Sódica 1% foi avaliado o grau de coloração do epitélio corneano e da conjuntiva pela mesma.

Por fim, foi fornecido um questionário (tabela 1) para o paciente preencher. Os achados, para cada paciente e para cada teste serão classificados como (1) normal (2) ligeiro a moderado e (3) grave.

Tabela 01- Questionário acerca das queixas oculares dos doentes.

	Nunca	Algumas vezes	Metade das vezes	Maioria das vezes	Sempre
Sensibilidade à luz	0	1	2	3	4
Sensação de “areia” nos olhos	0	1	2	3	4
Sensação de “queimadura”	0	1	2	3	4
Lacrimação frequente	0	1	2	3	4
Visão turva ao conduzir/ler	0	1	2	3	4
Desconforto com vento/ar condicionado	0	1	2	3	4

Classificou-se o teste de Schirmer como normal > 10 mm; ligeiro a moderado de 6 a 10 mm; e grave de 0 a 5 mm. O BUT foi classificado como normal se  $\geq 10$  segundos; ligeiro a moderado de 5 a 9 segundos e grave se como normal; classificou-se como ligeiro a moderado se a córnea corasse de 1/3 a 2/3 da sua superfície e grave se corasse > 2/3. Os 5 itens do questionário (Tabela 1) foram graduados de 0 a 4; 0, nunca; 1, algumas vezes; 2, metade das vezes; 3, a maior parte das vezes e 4, sempre. A pontuação total do questionário foi calculada usando a seguinte fórmula:  $[(\text{soma dos pontos de todas as questões respondidas}) \times 100] / [(\text{número de perguntas respondidas}) \times 4]$ . Os valores obtidos ficaram entre 0 e 100 e o teste foi classificado como normal quando  $\geq 66,6$ .

**Crítérios éticos:** a pesquisa foi realizada com base na resolução 466/2012 do ministério da saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção de vida aos participantes da pesquisa. Sendo aprovado pelo parecer n. 5.743.370.

### 3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 30 pacientes, dos quais 76,7% (23/30) eram do sexo feminino e cuja idade média foi igual a 59,8 anos  $\pm$  13,1 anos, variando entre 27 e 77 anos; três (10%) pacientes possuíam cegueira unilateral (olho direito, n=2; olho esquerdo, n=1).

Em relação à presença de comorbidades, 66,7% (20/30) possuíam comorbidades prévias, sendo que 36,7% (11/30) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) isoladamente ou em associação com outra condição (diabetes mellitus, n=1; dislipidemia, n=1; diabetes mellitus e dislipidemia, n=1), 16,7% (5/30) viviam com diabetes mellitus, isoladamente (n=2) ou associado com HAS (n=1) e HAS e dislipidemia (n=2) e 20% (6/30) eram portadores de outras condições (hiperplasia prostática benigna, n=2; osteoporose + hipertireoidismo, n=1; artrose + osteoporose, n=1; dislipidemia, n=1 e cardiopatia, n=1).

Quanto ao uso de colírios, mais da metade (53,3%; 16/30) dos pacientes usava dois colírios, 30% (9/30) usavam um colírio e os demais (16,7%; 5/30) usavam três colírios. Em relação ao tipo, 26,7% (8/30) dos pacientes utilizavam colírios hipotensores análogos das prostaglandinas (PGL). As características dos pacientes incluídos no estudo segundo o uso de colírios análogos das prostaglandinas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características dos pacientes incluídos no estudo segundo o uso de colírios análogos das prostaglandinas. Belém, 2022.

Variável	Uso de colírios análogos das prostaglandinas		p-valor*
	Não (n=22)	Sim (n=8)	
<b>Idade (anos)</b>			
Média $\pm$ dp	57,8 $\pm$ 12,9	65,4 $\pm$ 12,9	0,1090
Mín. – Máx.	27 – 70	39 – 77	
<b>Sexo feminino (n; %)</b>	17; 77,3%	06; 75%	>0,9999
<b>Comorbidades prévias</b>	15; 68,2%	05; 62,5%	>0,9999
<b>Colírios em uso</b>			
1 colírio	08; 36,4%	01; 12,5%	
2 colírios	11; 50%	05; 62,5%	0,4250
3 colírios	03; 13,6%	02; 25%	

\*Teste t de Student para amostras independentes, teste Exato de Fisher ou Teste G de independência.

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam os resultados do questionário de queixas e dos testes específicos realizados pelos pacientes para o rastreio de doença de superfície ocular (DSO). O resultado do questionário de queixas demonstra menor frequência de pacientes classificados como ‘graves’ (p=0,0074), porém não há diferença em função do uso de colírios hipotensores análogos das PGL (p=0,6718), embora mais da metade destes pacientes (62,5%) apresentem sintomatologia de DSO em contraste com 54,6% dos pacientes sem uso de PGL que não apresentaram sintomatologia. Considerando as categorias de resultados como normal ou

alterado, também não se observou associação entre presença de alteração e uso de PGL (10/22, 45,5% vs. 5/8, 62,5%;  $p=0,6817$ ).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a classificação de gravidade estimada pelo questionário de queixas e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 30	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Questionário de queixas</b>			
Normal	15; 50% [33,2 – 66,9]	12 (54,6%)	3 (37,5%)
Ligeiro a moderado	13; 43,3% [27,4 – 60,8]	9 (40,9%)	4 (50%)
Grave	2; 6,7% [1,2 – 21,3]	1 (4,5%)	1 (12,5%)
<b>p-valor*</b>	0,0074 <sup>†</sup>	0,6718	

\*Teste do Qui-Quadrado de aderência ou teste G de independência. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

Quanto aos testes específicos realizados no olho direito (OD), em geral os pacientes estavam homogeneamente distribuídos entre as categorias de resultados ‘normal’, ‘ligeiro a moderado’ e ‘grave’ nos testes de Schirmer ( $p=0,0914$ ) e BUT ( $p=0,3305$ ), porém a maioria não apresentou sintomatologia de DSO pelo teste da fluoresceína ( $p<0,0001$ ). Quanto aos resultados considerando o uso de colírios com PGL, também não se observou associação entre determinado resultado e essa condição (Schirmer,  $p=0,3477$ ; BUT,  $p=0,7979$ ). No teste da Fluoresceína, nenhum paciente foi classificado como ‘grave’ ( $p=0,2857$ ).

Considerando a classificação normal vs. alterado, também não se observou diferenças significativas entre os grupos, embora tenham apresentado resultado ‘alterado’ 75% e 45% dos pacientes com e sem uso de PGL, respectivamente, pelo teste de Schirmer ( $p=0,2213$ ) e 62,5% versus 50% dos pacientes com e sem uso de PGL, respectivamente, pelo teste BUT ( $p=0,6860$ ).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes (olho direito) segundo a classificação de gravidade estimada pelos testes específicos e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 30	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Schirmer (OD)</b>			
Normal	13; 46,4% [29,5 – 64,2]	11 (55%)	2 (25%)
Ligeiro a moderado	4; 14,3% [5,7 – 31,5]	2 (10%)	2 (25%)
Grave	11; 39,3% [23,6 – 57,6]	7 (35%)	4 (50%)
<b>p-valor*</b>	0,0914	0,3477	
<b>BUT (OD)</b>			
Normal	13; 46,4% [29,5 – 64,2]	10 (50%)	3 (37,5%)
Ligeiro a moderado	8; 28,6% [15,3 – 47,1]	5 (25%)	3 (37,5%)
Grave	7; 25% [12,7 – 43,4]	5 (25%)	2 (25%)
<b>p-valor*</b>	0,3305	0,7979	
<b>Fluoresceína (OD)</b>			
Normal	27; 96,4% [82,3 – 99,8]	20 (100%)	7 (87,5%)



Ligeiro a moderado	1; 3,6% [0,2 – 17,7]	0	1 (12,5)
<b>p-valor*</b>	<0,0001 <sup>†</sup>	0,2857	

\*Teste do Qui-Quadrado de aderência, teste G de independência ou Teste Exato de Fischer. OD, olho direito. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

De modo semelhante, quanto aos testes realizados no olho esquerdo (OE), em geral os pacientes estavam homogeneamente distribuídos entre as categorias de resultados ‘normal’, ‘ligeiro a moderado’ e ‘grave’ nos testes de Schirmer (p=0,6387) e BUT (p=0,8712), porém a maioria não apresentou sintomatologia de DSO pelo teste da fluoresceína (p<0,0001). Em relação ao uso de colírios com PGL, também não se observou associação entre os resultados e o tipo de colírio (Schirmer, p=0,5277; BUT, p=0,3007). No teste da Fluoresceína, nenhum paciente foi classificado como ‘grave’ (p=1,0000).

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes (olho esquerdo) segundo a classificação de gravidade estimada pelos testes específicos e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 30	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Schirmer (OE)</b>			
Normal	12; 41,4% [25,5 – 59,3]	8 (38,1%)	4 (50%)
Ligeiro a moderado	9; 31,0% [17,3 – 49,2]	6 (28,6%)	3 (37,5%)
Grave	8; 27,6% [14,7 – 45,7]	7 (33,3%)	1 (12,5%)
<b>p-valor*</b>	0,6387	0,5277	
<b>BUT (OE)</b>			
Normal	11; 38,0% [22,7 – 56,0]	8 (38,1%)	3 (37,5%)
Ligeiro a moderado	9; 31,0% [17,3 – 49,2]	5 (23,8%)	4 (50%)
Grave	9; 31,0% [17,3 – 49,2]	8 (38,1%)	1 (12,5%)
<b>p-valor*</b>	0,8712	0,3007	
<b>Fluoresceína (OE)</b>			
Normal	28; 96,6% [82,8 – 99,8]	20 (95,2%)	8 (100%)
Ligeiro a moderado	1; 3,4% [0,2 – 17,2]	1 (4,8%)	0
<b>p-valor*</b>	<0,0001 <sup>†</sup>	>0,9999	

\*Teste do Qui-Quadrado de aderência, teste G de independência ou Teste Exato de Fischer. OE, olho esquerdo. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos pacientes segundo a presença autorreferida dos sintomas investigados pelo questionário de queixas e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL, não tendo sido encontrada associação significativa entre o uso de determinado colírio e a presença de sintomas. No entanto, no geral havia mais pacientes que referiram sensibilidade



à luz e desconforto com vento/ar condicionado em algum momento quando comparados aos outros sintomas, em que a proporção de pacientes com e sem queixas era semelhante.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes segundo a presença autorreferida dos sintomas investigados pelo questionário de queixas e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Sintoma referido	Geral n = 30	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Sensibilidade à luz</b>			
Nunca	9; 30% [16,7 – 47,9]	8 (36,4%)	1 (12,5%)
Em algum momento	21; 70% [52,1 – 83,3]	14 (64,6%)	7 (87,5%)
<b>p-valor*</b>	0,0428 <sup>†</sup>		0,3742
<b>Sensação de “areia” nos olhos</b>			
Nunca	14; 46,7% [30,2 – 63,9]	10 (45,5%)	4 (50%)
Em algum momento	16; 53,3% [36,1 – 69,8]	12 (54,5%)	4 (50%)
<b>p-valor*</b>	0,8555		>0,9999
<b>Sensação de “queimadura”</b>			
Nunca	18; 60% [42,3 – 75,4]	13 (59,1%)	5 (62,5%)
Em algum momento	12; 40% [24,6 – 57,7]	9 (40,9%)	3 (37,5%)
<b>p-valor*</b>	0,3616		>0,9999
<b>Lacrimação frequente</b>			
Nunca	14; 46,7% [30,2 – 63,9]	10 (45,5%)	4 (50%)
Em algum momento	16; 53,3% [36,1 – 69,8]	12 (54,5%)	4 (50%)
<b>p-valor*</b>	0,8555		>0,9999
<b>Visão turva ao conduzir/ler</b>			
Nunca	13; 43,3% [27,4 – 60,8]	9 (40,9%)	4 (50%)
Em algum momento	17; 56,7% [39,2 – 72,6]	13 (59,1%)	4 (50%)
<b>p-valor*</b>	0,5847		0,6976
<b>Desconforto com vento/ar-condicionado</b>			
Nunca	7; 23,3% [11,8 – 40,9]	6 (27,3%)	1 (12,5%)
Em algum momento	23; 76,7% [59,1 – 88,2]	16 (72,7%)	7 (87,5%)
<b>p-valor*</b>	0,0052 <sup>†</sup>		0,6378

\*Teste Binomial ou Exato de Fisher. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

A distribuição dos pacientes segundo a presença autorreferida dos sintomas investigados pelo questionário de queixas e a quantidade de colírios em uso está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes segundo a presença autorreferida dos sintomas investigados pelo questionário de queixas e a quantidade de colírios em uso.

Sintoma referido	Quantidade de colírios em uso		
	Um	Dois	Três
<b>Sensibilidade à luz</b>			
Nunca	4; 44,4%	4; 25%	1; 20%
Em algum momento	5; 55,6%	12; 75%	4; 80%
<b>Sensação de “areia” nos olhos</b>			
Nunca	4; 44,4%	8; 50%	2; 40%
Em algum momento	5; 55,6%	8; 50%	3; 60%
<b>Sensação de “queimadura”</b>			
Nunca	5; 55,6%	8; 50%	2; 40%
Em algum momento	4; 44,4%	8; 50%	3; 60%
<b>Lacrimejo frequente</b>			
Nunca	5; 55,6%	7; 43,8%	2; 40%
Em algum momento	4; 44,4%	9; 56,2%	3; 60%
<b>Visão turva ao conduzir/ler</b>			
Nunca	3; 33,3%	8; 50%	2; 40%
Em algum momento	6; 66,7%	8; 50%	3; 60%
<b>Desconforto com vento/ar-condicionado</b>			
Nunca	0	6; 37,5%	1; 20%
Em algum momento	9; 100%	10; 62,5%	4; 80%

Considerando os resultados do questionário de queixas em ‘normal’ ou ‘alterado’ (ligeiro a moderado + grave), não se observou associação significativa entre o uso de colírios com e sem PGL e a classificação no questionário de queixas (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes segundo a classificação dos sintomas investigados pelo questionário de queixas e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 30	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Questionário de queixas</b>			
Normal	15; 50% [33,2 – 66,9]	12 (54,6%)	3 (37,5%)
Alterado	15; 50% [33,2 – 66,9]	10 (45,4%)	5 (62,5%)
<b>p-valor*</b>	>0,9999	0,6617	

\*Teste Binomial ou Exato de Fisher. PGL, prostaglandinas.

De modo semelhante, considerando a classificação dos resultados em ‘normal’ ou ‘alterado’ (ligeiro a moderado + grave) nos testes específicos, também não se observou associação significativa entre o uso de colírios com e sem PGL e o resultado normal ou alterado (Tabelas 9 e 10). De modo geral, observou-se mais pacientes com resultados normais no teste da Fluoresceína, tanto quando foi avaliado o olho direito quanto o esquerdo ( $p < 0,0001$ ).

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes (olho direito) segundo a classificação de gravidade estimada pelos testes específicos e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 28	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Schirmer (OD)</b>			
Normal	13; 46,4% [29,5 – 64,2]	11 (55%)	2 (25%)
Alterado	15; 53,6% [35,8 – 70,5]	9 (45%)	6 (75%)
<b>p-valor*</b>	0,8506	0,2213	
<b>BUT (OD)</b>			
Normal	13; 46,4% [29,5 – 64,2]	10 (50%)	3 (37,5%)
Alterado	15; 53,6% [35,8 – 70,5]	10 (50%)	5 (62,5%)
<b>p-valor*</b>	0,8506	0,6860	
<b>Fluoresceína (OD)</b>			
Normal	27; 96,4% [82,3 – 99,8]	20 (100%)	7 (87,5%)
Alterado	1; 3,6% [0,2 – 17,7]	0	1 (12,5)
<b>p-valor*</b>	<0,0001 <sup>†</sup>	0,2857	

\*Teste Binomial ou Exato de Fisher. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

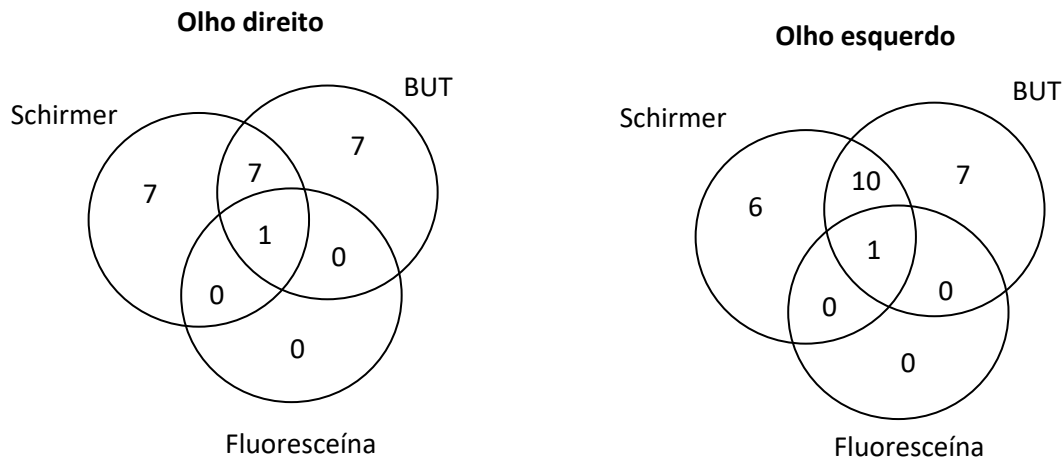
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes (olho esquerdo) segundo a classificação de gravidade estimada pelos testes específicos e o uso de colírios hipotensores análogos das PGL.

Avaliação	Geral n = 29	Colírio sem PGL n = 22	Colírio com PGL n = 8
<b>Schirmer (OE)</b>			
Normal	12; 41,4% [25,5 – 59,3]	8 (38,1%)	4 (50%)
Alterado	17; 58,6% [40,7 – 74,5]	13 (61,9%)	4 (50%)
<b>p-valor*</b>	0,3616	0,6828	
<b>BUT (OE)</b>			
Normal	11; 37,9% [22,7 – 56,0]	8 (38,1%)	3 (37,5%)
Alterado	18; 62,1% [44,0 – 77,3]	13 (61,9%)	5 (62,5%)
<b>p-valor*</b>	0,2649	>0,9999	
<b>Fluoresceína (OE)</b>			
Normal	28; 96,6% [82,8 – 99,8]	20 (95,2%)	8 (100%)
Alterado	1; 3,4% [0,2 – 17,2]	1 (4,8%)	0
<b>p-valor*</b>	<0,0001 <sup>†</sup>	>0,9999	

\*Teste Binomial ou Exato de Fisher. PGL, prostaglandinas. <sup>†</sup>Estatisticamente significativo.

A Figura 1 ilustra a relação entre os resultados alterados nos três testes específicos realizados, de acordo com o olho avaliado; seis pacientes apresentaram resultados ‘normais’ em todos os testes com o olho direito (2 eram cegos com esse olho) e, com o olho esquerdo, cinco pacientes apresentaram resultados ‘normais’ em todos os testes (1 era cego com esse olho).

Figura 1 – Relação entre os resultados alterados nos testes específicos.



Os dados foram resumidos utilizando estatística descritiva conforme a natureza das variáveis e da distribuição, sendo usados média, desvio padrão, intervalo de confiança de 95% ou frequência absoluta e relativa, e apresentados em tabelas e/ou figuras. A normalidade da distribuição foi testada utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

A diferença entre as médias de idade dos grupos em uso ou não de colírios análogos das prostaglandinas (PGL) foi testada utilizando o teste t de Student para amostras independentes. A associação entre o uso de colírios análogos das PGL e o sexo, a presença de comorbidades, o número de colírios em uso e os resultados do questionário de queixas e testes específicos foi testada com o auxílio do teste G de independência ou teste Exato de Fisher, conforme o número de categorias das variáveis. O Qui-Quadrado de aderência ou o teste Binomial foi utilizado para testar a proporção de pacientes em cada categoria avaliada no grupo geral.

Todos os testes foram executados no programa BioEstat 5.4 utilizando nível de significância de 0,05 para a rejeição da hipótese de nulidade.

#### 4 DISCUSSÃO

A neuropatia Óptica glaucomatosa está relacionada a degeneração progressiva do nervo óptico e danos às células ganglionares da retina. Possui como principal fator de risco modificável a pressão intraocular (PIO) elevada, o que representa atualmente um grande alvo para o tratamento farmacológico através do uso de diversas classes de colírios hipotensores, que podem ser utilizados de forma isolada ou em associação, com o objetivo principal de reduzir a PIO (PHU, et al., 2020). A citotoxicidade e a alta prevalência de distúrbios da superfície ocular relacionadas ao uso de colírios foram relatadas em vários estudos (BAUDOUIN et al., 2010).

As lágrimas artificiais são utilizadas com a finalidade de reduzir o desconforto e sintomas de olho seco, frequentemente relatados por pacientes usuários de colírios de forma crônica, sendo o principal tratamento proposto na literatura para olho seco na prática clínica (BAUDOUIN et al., 2010; STEVEN, et al., 2018). Por este motivo, o presente estudo optou por avaliar os sinais e sintomas de olho seco em pacientes que utilizam colírios hipotensores de forma contínua como forma de controle do glaucoma.

Tanto os colírios com conservantes quanto os sem, podem causar toxicidade quando usados em maior frequência e em maior quantidade, possibilitando danos à superfície ocular por vários componentes existentes nos colírios. Além do fato da própria doença ocular e o princípio ativo possibilitarem esta irritação e danos oculares (BAUDOUIN et al., 2010; GOMES et al., 2017; MANTELLI et al., 2011). No presente estudo verificou uma correlação entre uma sintomatologia piorada/aumentada associada ao maior uso de colírios, sendo os maiores resultados os de paciente que fazem uso de três colírios, com destaque para os sintomas “desconforto a luz” e “desconforto ao vento/ar condicionado”, com 80% em ambos os grupos.

A qualidade do filme lacrimal e sua taxa de evaporação, realizada pelo tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT) e a quantidade de secreção lacrimal avaliada pelo teste de Schirmer também foram analisadas por Jee, et al (2014); Pérezbalbuena et al (2016) e mais recentemente por Perényi et al em 2017. Ambos realizaram metanálise, mas não mostrou um resultado estatisticamente significativo entre eles. O que corrobora com o nosso estudo, que também optou pelo uso das análises BUT e Schirmer, e não identificou alterações significativas nos grupos amostrais.

Quanto a coloração da superfície ocular, a mesma já foi avaliada em vários outros estudos, porém de diferentes formas. Quanto a coloração da córnea e a coloração conjuntival foram avaliadas por Safarzadeh et al (2017) que utilizou um grau de escala de 0 a 3, sendo priorizado a coloração completa da superfície ocular com fluoresceína, em três graus (normal, moderado e grave). Outro estudo classificou a coloração de lisamina e fluoresceína, mas não descreveu o método utilizado, nem os resultados (PÉREZBALBUENA et al., 2016), já em estudo clássico proposto por Nelson et al (1988) utilizou o método de classificação de van Bijsterveld de 0 a 9 (NELSON; FARRIS, 1988; VAN BIJSTERVELD, 1969), por fim, estudo proposto por ASTAKHOV et al (2013) e Bron et al. (2013) usou o esquema de Oxford et al., (2003). Todos concordaram em não haver diferença significativa entre as amostras analisadas.

Quanto as variáveis de sintomas, diversos foram os estudos que avaliaram, parte deles utilizaram o escore OSDI (Ocular Surface Disease Index) (SCHIFFMAN et al., 2000). Não havendo diferenças estatística entre os dois grupos na meta-análise do escore OSDI (PÉREZ-

BALBUENA et al., 2016; SAFARZADEH et al., 2017). Corroborando com os achados no presente estudo, que optou por utilizar o questionário pré estabelecido por Costa et al. (2012), não encontrando diferenças significantes entre os grupos analisados.

Com relação ao sintoma olho seco, em análise feita por Hwang et al., e Perenyi et al., observou-se uma melhora no grupo de colírios sem conservantes, porém Hwang avaliou no grupo de intervenção, a associação do colírio sem preservativos com o diquafosol, o que pode ter interferido nos resultados. (HWANG et al., 2014; PERÉNYI et al., 2017). No presente estudo, comparou-se a gravidade da sintomatologia associada ao uso de prostaglandina (PGL), não encontrando diferença em função do uso de colírios hipotensores análogos das PGL ( $p=0,6718$ ), embora mais da metade destes pacientes (62,5%) apresentem sintomatologia de DSO em contraste com 54,6% dos pacientes sem uso de PGL que não apresentaram sintomatologia. Porém, quando se considerou a classificação normal vs. alterado, também não se observou diferenças significativas entre os grupos, entretanto observou-se resultado ‘alterado’ 75% e 45% dos pacientes com e sem uso de PGL.

Achados na literatura mostram alguns sintomas que foram analisados em dois grupos comparativos, como: sensação de corpo estranho, fotofobia e queimação, não tendo sido observada diferença estatística significativa após metanálise, encontrando heterogeneidade elevado em apenas uma só variável, a de queimação (ASTAKHOV et al., 2013). Outros sintomas como hiperemia e sensação de lacrimejamento foram descritos em outro estudo (PÉREZ-BALBUENA et al., 2016). O presente estudo, baseou-se na metodologia proposta por Costa et al., 2012, analisando “sensibilidade a luz”, “sensação de “areia” nos olhos”, “sensação de queimação”, “lacrimejo frequente”, “visão turva ao conduzir/ler” e “desconforto com vento/ar-condicionado”.

Vale-se ressaltar que o nosso estudo possui algumas imitações, como: 1-baixo número de pacientes analisados, o que, apesar de permitir verificar determinados comportamentos no estudo, não possibilitou atingir uma amostra suficiente para diferença significativa nos resultados; 2-não se levou em conta a duração do tratamento aderido pelo paciente em análise; 3-não se atentou á posologia da medicação; 4-os pacientes usaram diferentes tipos de medicação, durante diferentes períodos de tempo, ao longo do curso da doença. Tais aspectos sugerem que mais estudos serão necessários para confirmar tais informações.

## 5 CONCLUSÃO

Em conclusão, o nosso estudo mostra uma associação de sinais e de sintomas de olho seco na população com glaucoma, tendo maior sintomatologia os que fazem uso de colírio



contendo prostaglandina, e os que fazem uso associado de mais de um colírio. Entretanto, apesar do comportamento as diferenças encontradas não foram estatisticamente significantes.

## REFERÊNCIAS

1. ASTAKHOV, Y. S.; ASTAKHOV, S. Y.; LISOCHKINA, A. B. Assessment of dry eye signs and symptoms and ocular tolerance of a preservative-free lacrimal substitute (Hylabak®) versus a preserved lacrimal substitute (Systane®) used for 3 months in patients after LASIK. **Clinical Ophthalmology** (Auckland, N.Z.), v. 7, p. 2289–2297, 2013.
2. BAUDOIN, C. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. **Progress in retinal and eye research**, v. 29, n. 4, p. 312–334, 2010.
3. BAUDOIN, C. et al. Correlation between the inflammatory marker HLA DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 56, n. 7, p. 298–298, 2015.
4. BEGLEY CG, CAFFERY B, CHALMERS RL, MITCHELL GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. **Cornea**. n. 21, p.664-70, 2002.
5. BRON, A. J. et al. Tfos dews ii pathophysiology report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 438–510, 2017.
6. COSTA M. A, et al. Efeito da Medicação Tópica Aniglaucomatosa na Superfície Ocular. **Oftalmologia**. v. 36, p. 177-122, 2012.
7. CRAIG, JP, et al. TFOS DEWS II Relatório de Definição e Classificação. **Ocular Surface**. n. 15, p. 276-283, 2017.
8. CVENKEL B, STUNF S, SREBOTNIK KIRBIS I, STROJAN FLEZAR M. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma. **Clin Ophthalmol**. n.9, p. 625–31, 2015.
9. DAVIS BM, CRAWLEY L, PAHLITZSCH M, JAVAID F E CORDEIRO MF: Glaucoma: a retina e além. **Acta Neuropathol**. n.132(6), p.807-826, 2016.
10. Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). **Ocul Surf**. n.5(2), p. 65-204, 2007.
11. GOMES, J. A. P. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 511–538, 2017.
12. HWANG, H. S. et al. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. **Cornea**, v. 33, n. 9, p. 935–941, set. 2014.
13. JEE, D. et al. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 8, p. 5081–5089, 3 jul. 2014.

14. LIN, PEI-YU; TSAI, SU-YING; CHENG, CHING-YU; LIU, JORN-HON; CHOU, PESUS; HSU, WEN-MING. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan. **Ophthalmology**, v. 110, n. 6, p.1096-1101, 2003.
15. MANTELLI, F. et al. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 11, n. 5, p. 464–470, 2011.
16. MESSMER, EM. A Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento da Doença do Olho Seco. **Deutsches Ärzteblatt International**. n. 112, p. 71-81, 2015.
17. MURAMATSU C, Y. HAYASHI , A. SAWADA , Y. HATANAKA , T. HARA , T. YAMAMOTO , H. FUJITA.J. **Biomed. Optar**. n. 15, 2010.
18. NELSON, J. D.; HAVENER, V. R.; CAMERON, J. D. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: dry eye states. **Archives of Ophthalmology**, v. 101, n. 12, p. 1869–1872, 1983.
19. NISHIWAKI-DANTAS MC. Atualização em olho seco. **Arq Bras Oftalmol**. n. 62(1), p 101-5, 2000.
20. OSAE, AE, et al. Epidemiologia da Doença do Olho Seco na África: As Informações Esparsas, Lacunas e Oportunidades. **Ocular Surface**. n. 15, p.159-168, 2017.
21. PAULSEN, AJ, et al. Olho Seco no Estudo de Filhotes de Barragem de Castores: Prevalência, Fatores de Risco e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. **American Journal of Ophthalmology**. n.157, p.799-806, 2014.
22. PERÉNYI, K. et al. The Effect of Tear Supplementation with 0.15% Preservative-Free Zinc-Hyaluronate on Ocular Surface Sensations in Patients with Dry Eye. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, v. 33, n. 6, p. 487–492, ago. 2017.
23. PÉREZ-BALBUENA, A. L. et al. Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol in subjects with dry eye disease: a multicenter randomized controlled trial. **BMC ophthalmology**, v. 16, n. 1, p. 164, 20 set. 2016.
24. PHU, SK KHUU , M. YAPP , N. ASSAAD , MP HENNESSY , M. KALLONIATIS. **Clin. Exp. Opt**. n. 100(4), p313-332, 2017.
25. SAFARZADEH, M.; AZIZZADEH, P.; AKBARSHAHI, P. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops. **Journal of Optometry**, v. 10, n. 4, p. 258–264, dez. 2017.
26. SCHIFFMAN, R. M. et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 13, p. 5608–5608, 2006.

27. STEVEN DW, ALAGHBAND P, LIM KS. Preservatives in glaucoma medication. **Br J Ophthalmol.** n. 102, p.1497–503, 2018.
28. VAN BIJSTERVELD, O. P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v. 82, n. 1, p. 10–14, jul. 1969.
29. WEINREB, RN , T. AUNG , FA MEDEIROS GELÉIA. **Med. Associação.** n. 311(18), p.1901-1911, 2014.
30. ZHENG, TV JOHNSON , A. GARG , MV BOLAND. Inteligência Artificial no Glaucoma. **Curr Opin Oftalmol.** n. 30(2), p. 97-103, 2019.