



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIA EUGÊNIA PETEAN POZZEBON DE LIMA

DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E ALTERAÇÕES DA
SUPERFÍCIE OCULAR EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN

CAMPINAS

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIA EUGÊNIA PETEAN POZZEBON DE LIMA

DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E ALTERAÇÕES DA
SUPERFÍCIE OCULAR EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN

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

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA POR MARIA EUGÊNIA PETEAN POZZEBON DE LIMA E ORIENTADO
PELO PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L628d Lima, Maria Eugênia Petean Pozzebon de, 1985-
Disfunção das glândulas de Meibomius e alterações da superfície ocular
em pacientes com síndrome de Sjögren / Maria Eugênia Petean Pozzebon de
Lima. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Carlos Eduardo Leite Arieta.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Síndromes do olho seco. 2. Síndrome de Sjögren. 3. Glândulas tarsais.
4. Glândulas Tarsais - Diagnóstico por imagem. I. Arieta, Carlos Eduardo Leite,
1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Meibomian gland dysfunction and ocular surface disease in
Sjögren's syndrome patients

Palavras-chave em inglês:

Dry eye syndromes

Sjögren's syndrome

Meibomian glands

Meibomian glands, diagnostic imaging

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Eduardo Leite Arieta [Orientador]

Jose Paulo Cabral de Vasconcellos

Eduardo Melani Rocha

Data de defesa: 28-08-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1019-7615>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9131355366656049>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
MARIA EUGÊNIA PETEAN POZZEBON

ORIENTADOR: CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

MEMBROS:

1. PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

2. PROF. DR. JOSE PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

3. PROF. DR. EDUARDO MELANI ROCHA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

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

Data de Defesa: 28/08/2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu marido pelo apoio e compreensão.

Aos meus filhos, minhas fontes de inspiração.

À querida amiga Eliana, pela grande ajuda para realização deste trabalho.

RESUMO

Objetivos: O propósito deste estudo foi avaliar a presença de disfunção das glândulas de Meibomius em pacientes com Síndrome de Sjögren (SS). Foi realizada análise da superfície ocular desses pacientes através de exame clínico e do Keratograph 5M (Oculus, Wezlar, Germany). **Desenho:** Trata-se de uma análise descritiva do exame oftalmológico de pacientes com Síndrome de Sjögren. **Métodos:** Quarenta e sete pacientes com diagnóstico de olho seco associado à Síndrome de Sjögren foram avaliados. Após responderem um questionário (Ocular Surface Disease Index-OSDI), foram submetidos à exame da superfície ocular e das glândulas de Meibomius em lâmpada de fenda e no Keratograph 5M. **Resultados:** 82% dos pacientes com SS apresentaram deficiência aquosa demonstrada por alterações na altura do menisco lacrimal e no teste de Schirmer. 65% dos pacientes tiveram o diagnóstico de doença das glândulas de Meibomius. Esses pacientes apresentaram alterações da borda palpebral, além de defeito glandular à meibografia.

Palavras Chave: Doença do olho seco; Síndrome de Sjögren; Glândulas de Meibomius; Meibografia

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to evaluate Meibomian gland dysfunction in subjects with Sjögren's syndrome. It was performed the analysis of these subject's ocular surface with clinical examination and with the equipment Keratograph 5M (Oculus, Wezlar, Germany). **Design:** This is a descriptive analysis of the ophthalmologic exam results from subjects with Sjögren's syndrome. **Methods:** Forty-seven patients with a diagnosis of dry eye associated with Sjögren's syndrome were evaluated. After completing the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, the subjects underwent ocular surface and Meibomian gland examination at the slit lamp and at the Keratograph 5M. **Results:** 82% of the subjects with Sjögren's syndrome exhibited aqueous deficiency demonstrated by alterations at the tear's film height and Schimer's test. 65% of the subjects were diagnosed with Meibomian gland dysfunction. Those subjects presented with eyelid margin alterations and glandular defect at the meibography.

Keywords: Dry eye disease; Sjögren's syndrome; Meibomian glands; Meibography

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Pág

Figura 1. Fisiopatologia do olho seco.....	15
Figura 2. Avaliação, em frequência, do meiboscore total (soma da meibografia de pálpebra superior e inferior) de ambos os olhos dos pacientes com Síndrome de Sjögren.	36
Figura 3. Avaliação, em frequência, do meiboscore total (soma da meibografia de pálpebra superior e inferior) do pior olho dos pacientes com Síndrome de Sjögren Primário e Secundário.	37
Figura 4. Exame da superfície corneana com fluoresceína e lisamina em ambos os olhos dos pacientes com Síndrome de Sjögren. Campinas, 2019.....	39

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Avaliação clínica da margem palpebral.....	27
Tabela 2. Parâmetros de superfície ocular e filme lacrimal dos pacientes com síndrome de Sjögren incluídos no estudo.....	31
Tabela 3. Tabela de médias: Sjögren Primário e Secundário.....	32
Tabela 4. Resultados da avaliação clínica da margem palpebral.....	33
Tabela 5. Avaliação clínica da margem palpebral: Sjögren primário e secundário.....	34
Tabela 6. Avaliação das glândulas de Meibomius: olho direito e olho esquerdo.....	35
Tabela 7. Avaliação das glândulas de Meibomius: Sjögren primário e secundário.....	36
Tabela 8. Correlação entre parâmetros das glândulas de Meibomius....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SS - Síndrome de Sjögren

DEWS II - II International Dry Eye Workshop- Segundo Workshop Internacional de Olho Seco

DOS - Doença do olho seco

TBUT - Tear break-up time = tempo de ruptura do filme lacrimal

NIBUT - Non invasive tear break-up time = tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo

OSDI - Ocular Surface Disease Index

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

DGM - Disfunção da glândula de Meibomius

MES - Meibum expressibility score = expressão das glândulas de Meibomius

MQS - Meibum quality score = padrão da secreção glandular

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	12
2-JUSTIFICATIVA.....	21
3-OBJETIVOS.....	22
3.1-OBJETIVO PRINCIPAL	22
3.2-OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	22
4-MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1-DESENHO DO ESTUDO	23
4.2-LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO	23
4.3-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	23
4.3.1-Critérios de inclusão	23
4.3.2- Critérios de exclusão:.....	25
4.4-COLETA DE DADOS	25
4.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
4.6-ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	29
5-RESULTADOS	30
6-DISCUSSÃO.....	40
7-CONCLUSÃO	44
8-REFERÊNCIAS	45
9-APÊNDICES	54
10-ANEXOS.....	58
10.1- COMITÊ DE ÉTICA	58
10.2- ARTIGO CIENTÍFICO	66

1-INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren, uma das principais causa de olho seco por deficiência aquosa no mundo, está associada à disfunção das glândulas de Meibomius e alterações graves da superfície ocular.

Doença do olho seco (DOS), também conhecida como ceratoconjutivite seca, é uma das condições oftalmológicas mais comuns¹. De acordo com o DEWS II (International Dry Eye Workshop-Workshop Internacional de Olho Seco), o olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada de sintomas oculares, nos quais a instabilidade e hiperosmolaridade do filme lacrimal, o dano e inflamação da superfície ocular, e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos. Ela pode impactar negativamente na vida dos pacientes devido aos sintomas, visitas mais frequentes a serviços oftalmológicos e diminuição da produtividade, afetando, assim, as atividades habituais².

A prevalência do olho seco varia de 5-50% quando baseada em seus sinais e sintomas. Quando avaliados apenas sinais, a prevalência é maior, existindo estudos que demonstram a doença em até 75% da população. Sabe-se que a doença do olho seco é mais comum em mulheres e que o aparecimento de sinais e sintomas aumenta com a idade³.

O mecanismo central da doença do olho seco é a hiperosmolaridade, conforme pode ser visualizado na figura 1. A hiperosmolaridade leva ao dano da superfície ocular tanto diretamente quanto por desencadear processo inflamatório. Duas formas de olho seco são reconhecidas: olho seco por deficiência aquosa e olho seco evaporativo. No olho seco por deficiência aquosa, a hiperosmolaridade da lágrima resulta da sua menor secreção. No olho seco evaporativo a hiperosmolaridade é causado por excesso de evaporação do filme lacrimal, em condições de funcionamento normal da glândula lacrimal. A hiperosmolaridade da lágrima é considerada o gatilho para eventos sinalizadores nas células da superfície ocular que resultam na liberação de proteases e mediadores inflamatórios. Esses mediadores, juntamente com a própria hiperosmolaridade, levam à perda de células epiteliais e de goblet, além de dano ao glicocálice, que é piorado por mediadores inflamatórios de

células T ativadas. Esse mecanismo resulta em epitelopatia e instabilidade do filme lacrimal que, por sua vez, ocasiona rompimento lacrimal precoce. Este exacerba a hiperosmolaridade e completa o círculo vicioso de eventos que gera o dano na superfície ocular³.

A hiperosmolaridade e dano epitelial causado pela doença do olho seco estimula terminações nervosas levando a sintomas de desconforto, aumento do piscar e potencialmente um reflexo compensatório de maior secreção lacrimal³.

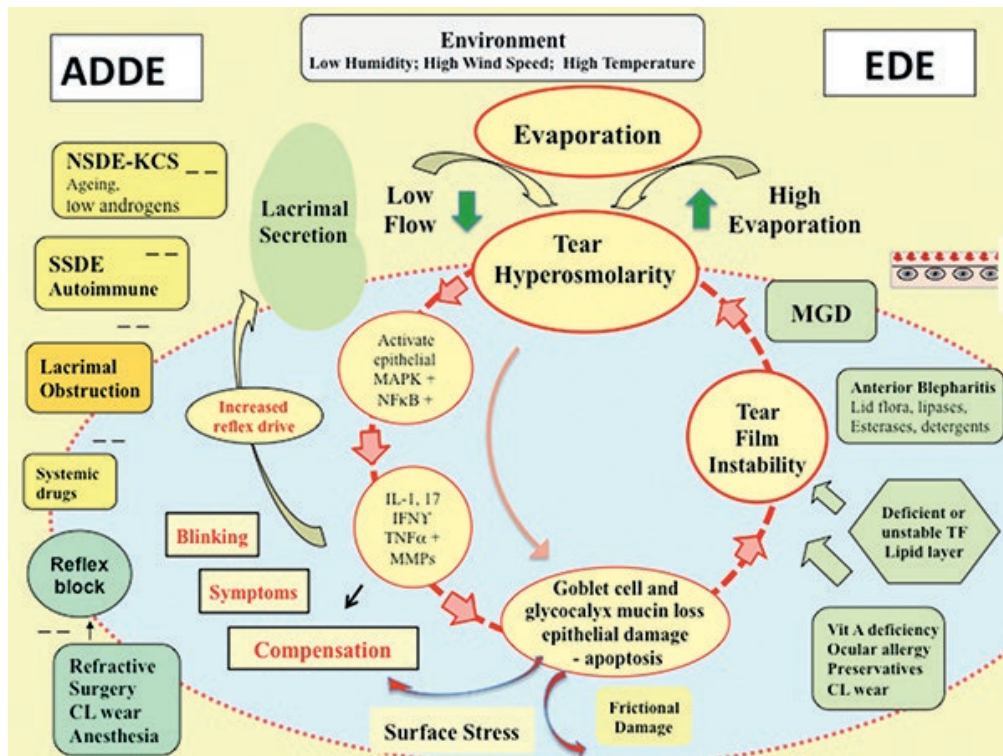
O olho seco por deficiência aquosa pode ser subdividido em olho seco associado à Síndrome de Sjögren (SS) e olho seco não associado à Síndrome de Sjögren (não SS). No olho seco não SS existe uma disfunção lacrimal na ausência de manifestações sistêmicas de doença autoimune. É comum em mulheres na menopausa e em terapia de reposição hormonal, gestantes e usuárias de anticoncepcional oral⁴. Provavelmente está associada ao desequilíbrio de andrógenos⁵. As principais formas encontradas são: 1- deficiência primária da glândula lacrimal: a) olho seco relacionado à senilidade: tipo mais comum, geralmente causado por obstrução dos ductos e diminuição da produção de lágrimas; b) alacrimia congênita: causa rara de olho seco em jovens, determinada por mutação no gene que codifica a proteína ALADIN, responsável pelo transporte de RNA e/ou proteínas entre o núcleo e o citoplasma. Pode aparecer também como parte de outras síndromes, como doença de Addison; c) disautonomia familiar (síndrome de Riley Day): doença autossômica recessiva caracterizada por insensibilidade à dor e ausência de reflexo lacrimal, resultante da inervação simpática e parassimpática anormal da glândula lacrimal. 2- deficiência secundária da glândula lacrimal: a) infiltração glandular, como ocorre na sarcoidose, linfoma, amiloidose, AIDS e outras doenças infecciosas; b) doença enxerto-hospedeiro (GVHD- *graft versus host disease*): reação imune que ocorre após transplante de células trocos hematopoiéticas para o tratamento de diversas doenças hematológicas neoplásicas ou não. Pele, mucosa e alguns órgão são atacados por células imunológicas do doador; c) ablação da glândula lacrimal, d) denervação parassimpática da glândula lacrimal e e) obstrução dos ductos da glândula lacrimal; pode ser causada por tracoma, penfigoide cicatricial, queimaduras química e térmica e após terapia radioativa. 2- hipossecreção reflexa: a) bloqueio dos reflexos sensoriais: a diminuição do estímulo sensorial a partir da superfície ocular pode favorecer a ocorrência de olho seco através da redução da secreção reflexo-

induzida e redução da frequência do piscar, levando à evaporação. Os principais fatores de risco da hipossecreção reflexa são: uso crônico de lente de contato, levando à hipoestesia da córnea; diabetes mellitus, em associação à neuropatia autonômica ou sensorial e alterações microvasculares na glândula lacrimal; e ceratite neurotrófica, com denervação sensorial do segmento anterior causada pelo Herpes Zoster oftálmico no nervo trigêmeo. Além disso, atualmente é crescente o número de casos de olho seco relacionados à cirurgia refrativa, nos quais o trauma aos nervos corneanos durante o procedimento inibe os impulsos nervosos secretórios da superfície ocular, dirigindo-se ao cérebro e retornando às glândulas lacrimais; b) bloqueio dos reflexos motores: dano central ao VII nervo craniano, envolvendo o nervo intermediário que contém fibras parassimpáticas originadas no gânglio pterigopalatino, levando à hipossecreção lacrimal e ao fechamento palpebral incompleto. Dentre as condições associadas a esse tipo de hipossecreção destacam-se a neuromatose múltipla e o uso de medicações sistêmicas, principalmente anti-histamínicos, betabloqueadores, antiespasmódicos, diuréticos e antidepressivos tricíclicos⁴.

O olho seco evaporativo está relacionado tanto a fatores intrínsecos quanto a fatores extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos estão a disfunção das glândulas meibomianas, que é a causa mais comum de olho seco evaporativo, distúrbios do fechamento palpebral, baixa frequência do piscar e ação de drogas sistêmicas. É importante ressaltar que dentre as distúrbios do piscar estão os quadros de proptose, associado à doença da tireóide, e alterações da fissura palpebral e excursão da pálpebra, associadas à blefaroplastia. Entre as causas extrínsecas de olho seco evaporativo estão a deficiência de vitamina A, uso de medicações tópicas e conservantes, uso de lente de contato e doenças da superfície ocular, especialmente a conjuntivite alérgica³.

Sabe-se que tanto o olho seco por deficiência aquosa como o evaporativo muitas vezes coexistem em um mesmo paciente, apesar de haver o predomínio de um mecanismo fisiopatológico sobre o outro³.

Figura 1. Fisiopatologia do olho seco



Fonte: Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):438-510.

O diagnóstico da doença do olho seco é essencialmente clínico, feito através da combinação de informações obtidas a partir da história e do exame físico e da realização de um ou mais testes para dar alguma objetividade ao diagnóstico. Nenhum teste é suficientemente específico para permitir um diagnóstico absoluto de DOS⁶.

Uma triagem com questionários sugere que o paciente possa ter a doença do olho seco, conduzindo para a realização de testes diagnósticos³. O OSDI (Ocular Surface Disease Index) é um questionário de 12 itens projetado para fornecer uma rápida avaliação dos sintomas de irritação ocular consistentes com olho seco e seus impactos na função visual⁷. Testes convencionais de medida da acuidade visual mostram pior resultados em pacientes com olho seco⁸, melhorando temporariamente após instilação de lágrimas artificiais⁹.

A instabilidade do filme lacrimal pode ser medida pelo TBUT (tear film breakup time), que é o intervalo de tempo entre o piscar completo e a primeira quebra do filme lacrimal¹⁰. A sensibilidade e especificidade desse exame na Síndrome de Sjögren é de 72,2% e 61,6% respectivamente¹¹. Contudo, pacientes com doença do olho seco

leve e moderada podem apresentar um amplo espectro de valores de TBUT e o valor para o diagnóstico nesses casos ainda gera dúvidas¹²⁻¹³. Quando utilizada fluoresceína tópica, o valor de referência para o diagnóstico do olho seco varia de menor de 5 a menor de 10 segundos, dependendo do volume instilado¹⁴⁻¹⁵. A fluoresceína tópica geralmente é instilada para melhor visibilidade do exame, porém ela diminui a estabilidade do filme lacrimal e, portanto, a medida pode não ser tão acurada¹⁶⁻¹⁷. Assim, o NIBUT (non-invasive breakup time), um teste não invasivo, vem se tornando mais popular tanto na prática clínica como em pesquisas³. Esse exame envolve a observação do reflexo de uma fonte luminosa no filme lacrimal e não necessita do uso de corantes¹⁸.

O teste de Schirmer, que mede a quantidade total da lágrima através de uma fita colocada no fundo de saco, pode ser usada para identificar a deficiência aquosa característica do olho seco por SS¹⁹. Na ausência de anestesia, o teste de Schirmer mede o lacrimejamento reflexo e basal, enquanto o teste feito com anestésico mede somente a secreção basal²⁰. Quando não se utiliza anestésico um resultado menor do que 5mm é indicativo de deficiência aquosa, enquanto menor que 10mm é considerado limítrofe²¹⁻²². Pode haver uma grande variação no resultado do exame entre as visitas ao médico, mas a variação e o valor absoluto diminuem na deficiência aquosa, provavelmente devido à menor resposta reflexa que existe quando há falência da glândula lacrimal²².

O menisco lacrimal serve como um reservatório, fornecendo lágrima para o filme lacrimal pré-corneal. A avaliação quantitativa do menisco lacrimal é, até o presente, o mais apropriado estudo do volume do filme lacrimal²³. Técnicas que avaliam a sua altura, curvatura e área são amplamente utilizadas na prática, já que podem ser realizadas em lâmpada de fenda, e mostram boa acurácia e correlação com outros testes diagnósticos²⁴⁻²⁵. Sistemas automatizados foram desenvolvidos para facilitar a visualização do menisco lacrimal, sem a necessidade de fluoresceína²⁶⁻²⁷.

A análise da superfície ocular com corantes é muito utilizada para a realização do diagnóstico e manejo da doença do olho seco. Os corantes mais utilizados são fluoresceína sódica, rosa bengala e lisamina verde²⁸. A fluoresceína cora a córnea e conjuntiva quando ocorre o comprometimento da integridade das células epiteliais, como um rompimento das junções celulares ou defeito no glicocálice²⁹⁻³⁰. Já a rosa

bengala cora as células epiteliais que não são protegidas pela mucina ou glicocálice, assim como células mortas e degeneradas³¹⁻³². A lisamina verde é menos tóxica e mais bem tolerada que a rosa bengala e cora células com membrana celular lesada³³⁻³⁴.

Como a doença do olho seco está associada à inflamação da superfície ocular e a hiperemia ocular é o sinal clínico que mais sugere essa condição, podemos utilizar esse dado para diagnóstico e condução do tratamento³⁵⁻³⁶. Atualmente pode se realizar análises de imagens digitais, que são métodos mais quantitativos para documentação da hiperemia conjuntival³⁷.

A detecção precoce e o tratamento agressivo podem ajudar a prevenir úlceras de córnea e cicatrizes. O tratamento depende da gravidade e pode incluir medicamentos, dispositivos de proteção para os olhos e intervenções cirúrgicas. A frequência de seguimento e cuidados dependem da severidade de sinais e sintomas³⁸.

O tratamento medicamentoso do olho seco geralmente consiste em colírios lubrificantes, corticoides tópicos, agentes imunossupressores tópicos e soro autólogo. O tratamento anti-inflamatório é recomendado em casos mais graves de síndrome do olho seco. O uso de corticoides a longo prazo, porém, pode levar a uma série de complicações oculares como catarata, glaucoma e infecção³⁹. Imunomoduladores diminuem o processo inflamatório e aumentam a produção lacrimal em alguns casos, sem os efeitos indesejados dos corticoides⁴⁰⁻⁴⁴. Entre os imunomoduladores, a ciclosporina é a droga mais utilizada no tratamento do olho seco. Ela apresenta propriedades anti-inflamatórias e outras ações relevantes no manejo da ceratoconjutivite seca. É um antimetabólito fúngico que inibe a ativação dos linfócitos pela interleucina-2 (IL-2). O tratamento tópico com ciclosporina reduz muitos marcadores inflamatórios e a osmolaridade da lágrima. Também apresenta efeitos anti-apoptóticos, relevantes para a conhecida inversão da relação normal entre células epiteliais e leucócitos na síndrome do olho seco. Além disso, o tratamento com essa droga leva a um aumento na densidade das células de Goblet na conjuntiva⁴⁵.

Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren é uma doença crônica, autoimune, caracterizada pela infiltração de células imunes nas glândulas exócrinas e complicações sistêmicas devido à produção de autoanticorpos, depósito de imunocomplexos e infiltração linfocítica da vários órgãos⁴⁶. É uma das principais causas de olho seco por deficiência aquosa³.

A SS pode existir como doença primária das glândulas exócrinas (SS primária) ou estar associada a outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, esclerose sistêmica progressiva, entre outros (SS secundária)⁴⁷. Recentemente o Colégio Americano de Reumatologia recomendou que o diagnóstico de SS poderia ser dado a qualquer paciente que preenche os critérios da síndrome, sem distinção entre primária e secundária, reconhecendo que ambas são manifestações de uma desregulação imune³.

A prevalência da Síndrome de Sjögren nos Estados Unidos é estimada em 0,6% e ocorre predominantemente em mulheres, na razão de mulheres/homens igual a 9⁴⁸. Seus principais sintomas são olho seco e boca seca³.

A fisiopatologia da doença está associada ao acúmulo de linfócitos T e B na glândula lacrimal, geração de auto anticorpos contra antígenos glandulares, alterações na expressão de citocinas, moléculas de adesão, proto-oncogenes e ácido nítrico, alterações na liberação de neurotransmissores além de uma destruição e ou disfunção dos ácinos e células epiteliais ductais. Como resultado ocorre uma diminuição da produção e liberação lacrimal e consequentemente doença do olho seco^{3,21}.

Comparando pacientes com síndrome de olho seco não associado a SS, os pacientes com SS apresentam sinais e sintomas mais graves, o que resulta em visitas mais frequentes a serviços médicos⁴⁹.

Embora o olho seco na síndrome de Sjögren seja associado principalmente à deficiência aquosa, alguns estudos mostram maior disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) em pacientes com síndrome de Sjögren, com consequente componente evaporativo⁵⁰⁻⁵².

Disfunção das Glândulas de Meibomius

As glândulas de Meibomius são glândulas sebáceas especializadas que secretam lipídios na lágrima, prevenindo a sua evaporação excessiva⁵³. A disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) é uma anormalidade crônica e difusa das glândulas de Meibomius, comumente caracterizada por obstrução ductal e ou mudanças quantitativas/qualitativas na secreção glandular. Isso pode resultar em alterações no filme lacrimal, inflamação clinicamente aparente e doença da superfície ocular⁵⁴. Ela é uma das doenças mais comuns da prática oftalmológica e está associada a várias alterações da superfície ocular e ao olho seco⁵⁵. Ela pode ser dividida em 2 grupos: alta secreção e baixa secreção. A disfunção glandular com alta secreção é incomum e está associada à dermatite seborreica e rosácea⁵⁶. O estado de baixa secreção pode ser subclassificado em hiposecretor e em obstrutivo, podendo ser este último cicatricial e não-cicatricial⁴.

Primariamente, a DGM de baixa secreção é causada por obstrução do ducto terminal devido à hiperqueratinização do epitélio ductal e à aumentada viscosidade meibomiana, processo influenciado por fatores como idade, sexo, distúrbios hormonais, medicação tópica, dentre outros. A obstrução meibomiana pode originar dilatação cística intraglandular, atrofia e diminuição da secreção lipídica. Como resultado, há aumento da evaporação da lágrima, hiperosmolaridade, instabilidade lacrimal, crescimento bacteriano na margem palpebral e inflamação da superfície ocular⁵⁷.

A prevalência da DGM em caucasianos varia de 3,5 a 19,9% e inúmeros fatores podem ser associados à doença, coexistindo ou participando de sua patogênese entre eles olho seco, deficiência de andrógeno, menopausa, idade avançada e síndrome de Sjögren⁵⁵.

Para o diagnóstico de DGM associado ao olho seco há a recomendação de que sejam feitos os seguintes exames: 1) administração de um questionário de sintomas; 2) medida da frequência e do intervalo do piscar; 3) medida da altura do menisco lacrimal inferior; 4) medida da osmolaridade do filme lacrimal; 5) medida do tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT) e do Índice de Proteção Ocular; 6) classificação da coloração conjuntival e corneana com corante vital; 7) teste de Schirmer ou teste vermelho de fenol. Caso haja anormalidade nos testes 1, 4, 5 e 6, há evidência parcial

da presença de olho seco genérico. Evidência de olho seco por deficiência aquosa pode ser obtida pela medida do fluxo de filme lacrimal ou pela altura do menisco lacrimal ou pelo teste de Schirmer. Caso não se tenha caracterizado DGM, a sequência diagnóstica pode ser continuada da seguinte forma: 8) a- quantificação das características morfológicas da pálpebra, b- quantificação da expressão meibomiana e avaliação da qualidade da secreção e c- quantificação da saída de secreção (meibografia)⁵⁸. Se os testes sugerirem olho seco genérico e os testes de fluxo e de volume lacrimal forem normais, olho seco evaporativo torna-se evidente e a quantificação da DGM indicará a contribuição das glândulas meibomianas na alteração do filme lacrimal e da superfície ocular⁵⁹.

A expressibilidade do meibo é determinada pela aplicação de pressão digital sobre as glândulas. Normalmente a secreção é prontamente visível e clara. Em pacientes com DGM ela tende a ficar mais opaca e viscosa, e os orifícios glandulares podem ser obstruídos. Foram descritos vários esquemas de graduação para análise do meibo⁶⁰.

A meibografia permite a visualização da estrutura das glândulas de Meibomius e atualmente pode ser realizada por aparelhos de diodos infravermelhos fixados em câmeras fotográficas⁶¹. Diferentes formas de classificação, como o meiboscore, foram desenvolvidas para análise desse exame²⁸. O meiboscore combinado com sintomas e anormalidades da margem palpebral demonstrou uma sensibilidade de 84,9% e especificidade de 96,7% para o diagnóstico de DGM em um estudo que comparou olhos normais com olhos afetados por DGM obstrutiva⁶².

O tratamento do olho seco depende dos sintomas, grau da disfunção glandular e presença de alterações corneanas. De acordo com esses parâmetros a DGM é dividida em estágios e o tratamento é padronizado para cada um deles. Para doenças mais leves preconiza-se higiene palpebral, compressas mornas e expressão das glândulas com massagem. Pode-se adicionar ômega-3, lubrificante artificial, azitromicina tópica, lubrificante tópico emoliente, derivados de tetraciclina orais e pomada lubrificante se sinais e sintomas mais importantes. A terapia anti-inflamatória para olho seco pode ser introduzida em estágios avançados⁶⁰.

2-JUSTIFICATIVA

Considerando que a síndrome do olho seco é uma comorbidade com impacto considerável na qualidade de vida do paciente, e que a Síndrome de Sjögren pode conduzir para as formas graves da doença, é altamente desejável buscar novas conhecimentos para melhor condução diagnóstica e terapêutica nesses casos.

3-OBJETIVOS

3.1-Objetivo principal

O propósito deste estudo é avaliar a disfunção das glândulas de Meibomius em pacientes com olho seco associado a Síndrome de Sjögren, através da análise da margem palpebral e das glândulas de Meibomius pela lâmpada de fenda e Keratograph 5M (Oculus, Wezlar, Germany).

3.2-Objetivos secundários

Fazer uma análise descritiva da superfície ocular de pacientes com olho seco associado à Síndrome de Sjögren, e avaliar a correlação entre as variáveis estudadas.

Avaliar a frequência de sintomas através da aplicação do questionário de sintomas.

4-MATERIAIS E MÉTODOS

4.1-Desenho do estudo

Trata-se de uma análise descritiva, transversal e analítica.

4.2-Local e população de estudo

Os pacientes com olho seco associado à SS foram recrutados no ambulatório de olho seco do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Brasil. O tempo de estudo foi de 4 anos (março de 2015 a março de 2019).

Esse estudo é um braço de uma pesquisa em andamento denominado “Estudo comparativo do tratamento do olho seco associado à Síndrome de Sjögren com solução tópica de tacrolimus 0,03% e ciclosporina 0,05%”.

4.3-Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1-Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de SS segundo os critérios americano-europeu de SS de 2002⁴⁷, os quais são:

1) sintomas oculares: pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

a) tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses?

b) tem sensação de areia ou queimação ocular?

c) usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?

2) sintomas orais: pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

a) tem sensação de boca seca há mais de três meses?

b) tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares na idade adulta?

c) sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?

3) sinais oculares: evidência de modo objetivo o comprometimento ocular, quando pelo menos um dos dois testes abaixo é positivo.

a) teste de Schirmer I $\leq$ 5mm em 5 minutos

b) rosa bengala $\geq$ 4 pontos na escala de Bijsterveld

4) Achados histopatológicos

Aglomerção de pelo menos 50 células mononucleares numa biópsia de 4mm² da glândula salivar

5) Comprometimento da glândula salivar: evidência de modo objetivo o comprometimento das glândulas salivares, com pelo menos um dos três abaixo:

a) cintilografia da glândula salivar

b) sialografia da glândula parótida

c) fluxo salivar sem estímulo reflexo ($\leq$ 1,5 mL em 15 minutos)

6) Autoanticorpos: presença de pelo menos um dos seguintes autoanticorpos séricos:

anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B

Critérios de exclusão:

Linfoma preexistente, AIDS, sarcoidose ou doença do enxerto x hospedeiro.

Provável SS primária: presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

SS primária: presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão sorológico positivo apenas SS-A ou SS-B).

Provável SS secundária: combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

SS secundária: combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3,4 ou 5.

4.3.2- Critérios de exclusão:

- 1) qualquer mudança estrutural ou inflamação ativa na íris ou na câmara anterior
- 2) glaucoma
- 3) cirurgia ocular ou oclusão do ponto lacrimal há menos de 6 meses
- 4) uso de qualquer outra medicação tópica diferente de lágrimas artificiais
- 5) qualquer tratamento com droga antibacteriana ou anti-inflamatória tópica ou sistêmica iniciado há menos de 30 dias do início do estudo
- 6) usuário de lente de contato
- 7) gravidez

4.4-Coleta de dados

Os pacientes foram examinados em uma consulta rotineira do ambulatório de olho seco. Todos tinham o diagnóstico de síndrome de Sjögren realizado por reumatologistas e oftalmologistas do hospital das clínicas da UNICAMP.

Primeiramente foi realizada anamnese em que foi questionado sobre o histórico médico e medicações em uso. Então foram instruídos a responder um questionário de sintomas baseado no OSDI (Ocular Surface Disease). No início da coleta de dados a validação do OSDI para o português ainda não havia sido publicada, por isso foi realizado uma adaptação do questionário, que foi utilizado em 6 pacientes. Esse

questionário aplicado pode ser visualizado nos apêndices, assim como o questionário validado, que foi utilizado no restante dos pacientes.

Após anamnese, os pacientes foram submetidos a exame completo de segmento anterior por um mesmo oftalmologista especialista em doenças externas e córnea. Esse exame incluiu avaliação do teste de Schirmer I sem anestesia tópica, da superfície ocular no aparelho Keratograph 5M (Oculus, Wezlar, Germany) e na lâmpada de fenda, nesta ordem.

O teste de Schirmer foi feito utilizando-se tiras de papel Whatman 41 (fornecido pela Ophthalmos®) na porção lateral do fundo de saco inferior de ambos os olhos, sem anestésico, e a medida foi realizada depois de 5 minutos com os olhos fechados.

No Keratograph 5M foram observados, nesta sequência:

- 1- altura do menisco lacrimal, descrito em milímetros (mm). Sabe-se que um menisco lacrimal normal é tipicamente maior que 0.3mm²⁴.
- 2- hiperemia conjuntival, que é graduado em 0 a 4 pelo próprio aparelho, sendo que grau 1 é considerado normal.
- 3- non-invasive breakup time (NIBUT), um teste não invasivo para avaliação da quebra do filme lacrimal, envolvendo observação do reflexo de uma fonte luminosa na lágrima¹⁸. Foi considerado o valor da primeira quebra detectada em qualquer segmento da superfície. O resultado foi descrito em segundos.
- 4- Meibografia: avaliação da morfologia das glândulas de Meibomius através de diodos infravermelhos. Classificou-se o resultado em quatro graus (0-3), sendo grau 0 sem defeito, grau 1 região com defeito menor que 1/3, grau 2 região com defeito entre 1/3 e 2/3 e grau 3 região com defeito maior que 2/3. A pontuação das pálpebras superior e inferior de cada olho foi analisada separadamente e também somada para calcular um meiboscore total para cada olho (0-6)⁶¹.

Na lâmpada de fenda foram avaliados, nesta ordem:

- 1- as pálpebras, avaliando a presença de eritema, espessamento (notching), irregularidade da margem posterior, neovascularização, teleangiectasia, queratinização, perda de cílios ou presença de triquíase, colaretes, crostas

(scurf/sleeves) e presença de metaplasia dos orifícios glandulares. Os resultados foram descritos conforme tabela 1.

Tabela 1. Avaliação clínica da margem palpebral

Parâmetros	Avaliação clínica	Graduação
Eritema	Grau 0-3	0= nenhum, 1= leve. Com vermelhidão da maior parte da margem, 2=moderado, com vermelhidão da pele e margem palpebral, 3=severa, com vermelhidão importante da pele e margem palpebral até conjuntiva bulbar
Espessamento	Presente ou ausente	
Irregularidade da margem palpebral posterior	Presente ou ausente	
Perda de cílios	Grau 0-2	0=nenhum, 1 =algum, 2=extenso
Neovascularização	Grau 0-3	0= nenhum, 1=micropannus, 2=pannus <180°, 3=pannus>180°
Teleangiectasia	Presente ou ausente	
Colaretes	Grau 0-2	0=nenhum, 1=algum, 2=extenso
Crostras	Grau 0-2	0=nenhum, 1=algum, 2=extenso

- 2- o tempo de quebra da lágrima (tear film breakup time- TBUT), que é o intervalo de tempo, descrito em segundos, entre o piscar completo e a primeira quebra do filme lacrimal, após a instilação de fluoresceína 1,0% tópica no fundo de saco inferior. O exame foi realizado utilizando-se luz de cobalto azul e uma magnificação da imagem de 10x. Esse teste é um indicador da estabilidade do filme lacrimal¹⁰.
- 3- coloração da córnea com lisamina verde e fluoresceína sódica 2%. Atribuiu-se valores de 0 a 3 de acordo com a intensidade da coloração observada (0= não

cora, 1=cora pouco, 2=cora moderado, 3=cora intenso), sendo a córnea dividida em 5 setores de acordo com National Eye Institute/Industry Workshop guidelines⁶³.

- 4- expressão das glândulas de Meibomius (meibum expressibility score- MES): foram avaliadas as 8 glândulas centrais da pálpebra inferior, sendo classificadas em 4 graus (0-3). Grau 0=secreção por todas as glândulas, grau 1= secreção por 3-4 glândulas, grau 2= secreção por 1-2 glândulas, grau 3= todas as glândulas obstruídas.
- 5- padrão da secreção glandular (meibum quality score-MQS): 0=normal, fluído claro, 1=fluído escuro, viscosidade normal, 2=fluído escuro, viscosidade aumentada e 3=fluído espesso, como pasta de dente ou glândulas obstruídas.

4.5- Análise estatística

A análise estatística foi realizada pela empresa de estatística do departamento de Matemática e Estatística da Unicamp - IMEC. A análise exploratória foi realizada através de medidas sumárias (média, desvio padrão, mínimo, média, máximo, frequência e porcentagem). Os grupos foram comparados usando o teste Wilcoxon. A correlação entre variáveis numéricas foi realizada utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância foi de 5%. As análises foram feitas com a utilização do software de estatística R.

4.6-Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP e um consentimento livre esclarecido escrito (Apêndice 1) foi obtido de todos os pacientes. Nós nos certificamos que todos regulamentos institucionais e governamentais a respeito do uso ético de pacientes voluntários foram devidamente respeitados nesse estudo, como preconiza a declaração de Hensinki.

5-RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo um total de 47 pacientes que preencheram os critérios estabelecidos. Dos 47 pacientes recrutados, havia 44 mulheres e 3 homens. 29 pacientes apresentavam diagnóstico de síndrome de Sjögren primário e 18 pacientes apresentavam outra doença associada, sendo 10 deles artrite reumatoide (AR), 7 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e 1 polimiosite. Dois pacientes com LES eram homens, e o outro paciente do sexo masculino apresentava síndrome de Sjögren primária. A média de idade foi de 54 anos $\pm 12,5$.

Foram examinados os dois olhos dos pacientes, exceto em um caso em que a paciente tinha um dos olhos eviscerado por perfuração ocular decorrente de complicações do olho seco.

As médias e desvio-padrões das variáveis analisadas, considerando os olhos direito e esquerdo separadamente, estão descritas na tabela 2.

A deficiência aquosa, considerada quando o paciente apresentava Schirmer < 10 mm e/ou menisco < 0.2 mm, foi observada em 82% dos pacientes.

A média do teste de Schirmer foi de $5,98 \pm 7,63$ no olho direito e $6,83 \pm 8,57$ no olho esquerdo, mostrando uma correlação muito alta entre os olhos (0,929). 81% dos pacientes apresentaram valor menor que 10 no teste de Schirmer e 79% apresentaram valor menor que 5.

A altura do menisco lacrimal, teve uma média de $0,26 \pm 0,14$ mm em olho direito e de $0,29 \pm 0,22$ em olho esquerdo. Medidas abaixo de $< 0,2$ mm são considerados como volume lacrimal baixo.

Tabela 2. Parâmetros da superfície ocular e filme lacrimal dos pacientes com síndrome de Sjögren.

	Olho direito (n=46)	Olho esquerdo (n=47)
Menisco lacrimal	0.26±0.14mm (0.22-0.30)	0.29mm±0.22 (0.23-0.35)
Teste de Schirmer	5.98±7.63mm (3.80-8.16)	6.83±8.57mm (4.38-9.28)
TBUT	2.91±1.92s (2.36-3.46)	3.09±2.37s (2.41-3.77)
NITBUT	5.57±4.98s (4.15-6.99)	5.46±5.34s (3.93-6.99)
Hiperemia conjuntival	1.80±0.75 (1.58-2.01)	1.88±0.77 (1.66-2.10)
Fluoresceína	4.50±3.71 (3.44-5.56)	4.94±3.67 (3.89-5.99)
Lisamina	3.59±3.92 (2.47-4.71)	3.72±3.49 (2.72-4.72)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e intervalo de confiança 95%.

TBUT= tear film breakup time

NITBUT= non invasive tear break-up time

98% dos pacientes do estudo apresentaram alterações significativas do tempo de quebra do filme lacrimal, sendo a média 2,91±1,92 segundos em olho direito e 3,09±2,37 segundos em olho esquerdo. Não houve uma forte correlação desse com o NIBUT (0,32 para olho direito e 0,43 para olho esquerdo), que mostrou médias maiores: 5,57±4,98s em olho direito e 5,46±5,34s em olho esquerdo, resultado consistente com estudos que mostram que a fluoresceína desestabiliza o filme lacrimal, provocando maiores valores no resultado de BUT¹⁵⁻¹⁶.

Quando considerado separadamente Sjögren primário e Sjögren secundário, analisando-se o pior olho, verificamos os resultados apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros da superfície ocular e filme lacrimal dos pacientes com síndrome de Sjögren primária e secundária, considerando-se o pior olho.

	Sjögren Primário (n=29)	Sjögren Secundário (n=18)	Valor P
Menisco Lacrimal	0.20±0.07mm (0.18-0.23)	0.25±0.12mm (0.19-0.30)	0,304
Teste de Schirmer	6.10±9.13mm (2.63-9.58)	5.00±6.13mm (1.95-8.05)	0,623
BUT	2.45±1.59s (1.84-3.05)	2.83±2.09s (1.79-3.87)	0,391
NITBUT	4.13±4.18s (2.54-5.72)	4.08±3.94s (2.12-6.04)	0,860
Hiperemia Conjuntival	2.10±0.68 (1.83-2.36)	2.05±0.84 (1.63-2.47)	0,892
Fluoresceína	6.48±3.79 (5.04-7.93)	5.39±3.33 (3.73-7.04)	0,339
Lisamina	5.34±4.27 (3.72-6.97)	4.44±3.93 (2.49-6.40)	0,553

Dados apresentados em média ± desvio padrão e intervalo de confiança 95%.

TBUT= tear film breakup time

NITBUT= non invasive tear break-up time

Foram também observadas alterações significativas na margem palpebral, como pode ser observado na tabela 4, que avalia olho direito e olho esquerdo, e na tabela 5, em que são avaliados Sjögren primário e secundário (considerando o pior olho).

Tabela 4. Alterações da pálpebra e margem palpebral nos pacientes com Síndrome de Sjögren.

	Olho direito (N=46)	Olho esquerdo (n=47)
Teleangiectasia	40.40%	40.40%
Irregularidade da margem posterior	17.00%	14.90%
Eritema	Grau 0=49% Grau 1= 38% Grau 2= 13%	Grau 0=47% Grau 1= 42% Grau 2= 11%
Neovascularização	Grau 0=87% Grau 1= 6% Grau 2=4% Grau 3=3%	Grau 0=89% Grau 1= 6% Grau 2=5% Grau 3=0
Espessamento (notching)	36.20%	36.20%
Perda de cílios	0.2±0.4	0.2±0.4
Collarettes	0.3±0.6	0.3±0.5
Crosta (sleves)	0.3±0.4	0.2±0.4

Valores apresentados como frequência em % e média ± desvio padrão.

Tabela 5. Alterações da pálpebra e margem palpebral nos pacientes com Síndrome de Sjögren primária e secundária, considerando-se o pior olho.

	Sjögren Primário (n=29)	Sjögren Secundário (n=18)
Teleangiectasia	79.31%	40.44%
Irregularidade da margem posterior	13.79%	27.77%
Eritema	Grau 0=45% Grau 1= 45% Grau 2= 10%	Grau 0= 50% Grau 1=39% Grau 2= 11%
Neovascularização	Grau 0=96% Grau 1= 4% Grau 2=0 Grau 3=0	Grau 0= 72% Grau 1= 11% Grau 2=11% Grau 3= 6%
Espessamento (notching)	27.59%	50.00%
Perda de cílios	Grau 0= 79% Grau 1= 21% Grau 2=0	Grau 0= 79% Grau 1= 21% Grau 2=0
Collarettes	Grau 0= 70% Grau 1= 25% Grau 2= 5%	Grau 0=72% Grau 1= 23% Grau 2=5%
Crosta (sleves)	Grau 0=72% Grau 1= 28% Grau 2=0	Grau 0=75% Grau 1= 25% Grau 2=0

Valores são apresentados como frequência em %.

Quando realizada a expressão manual das glândulas de Meibomius 65,96% dos pacientes apresentaram alteração no padrão da secreção, sendo fluído escuro com viscosidade normal em sua maioria. Além disso 27 pacientes (57,4%) apresentaram algum grau de obstrução glandular.

Em relação à meibografia, a maior parte dos pacientes apresentou defeito glandular grau 1, ou seja, eles apresentaram tanto em pálpebra superior com em pálpebra inferior, região com defeito menor que 1/3. Na tabela 6 está resumido o resultado da avaliação das glândulas de Meibomius quando analisado olhos direito e esquerdo. Já na tabela 7 observa-se a avaliação glandular no Sjögren primário e secundário, quando considerado o pior olho.

Na figura 2 pode se observar o gráfico que representa a porcentagem do meiboscore total de ambos os olhos dos pacientes do estudo. Na figura 3 observa-se o gráfico do meiboscore total dos pacientes com Sjögren primário e secundário, quando considerado o total meiboscore do pior olho.

Houve correlação significativamente estatística entre todas as variáveis das glândulas de Meibomius analisadas sendo a maior delas entre MES e MQS (0.65, $p < 0.0001$), como pode ser visto na tabela 8.

Quando utilizamos alterações do bordo palpebral e/ou meibografia (meiboscore > 1) para o diagnóstico de DGM o resultado foi de 65% dos pacientes portadores dessa comorbidade.

Tabela 6. Avaliação das glândulas de Meibomius dos pacientes com Síndrome de Sjögren: olho direito e olho esquerdo.

	Olho direito (n=46)	Olho esquerdo (n=47)
Meiboscore pálpebra superior (0-3)	1.28±0.96	1.43±0.96
Meiboscore pálpebra inferior (0-3)	1.17±1.22	1.19±1.23
Meiboscore (0-6)	2.46±1.94	2.66±1.90
MES (0-3)	0.87±0.95	0.87±0.95
MQS (0-3)	0.87±0.87	0.87±0.87

Valores são apresentados como média ± desvio padrão

MES= Meibum expressibility score

MQS= Meibum quality score

Tabela 7. Avaliação das glândulas de Meibomius dos pacientes com Síndrome de Sjögren primária e secundária.

	Sjögren primário (n=29)	Sjögren secundário (n=18)	Valor P
Meiboscore (0-6)	2.65±1.84	3.65±1.83	0,073
MES (0-3)	0.86±1.03	0.83±0.86	0,869
MQS (0-3)	0.90±0.90	0.94±0.87	0,787

Valores são apresentados como média ± desvio padrão

MES= Meibum expressibility score

MQS= Meibum quality score

Figura 2. Avaliação, em frequência, do meiboscore total (soma da meibografia de pálpebra superior e inferior) de ambos os olhos dos pacientes com Síndrome de Sjögren.

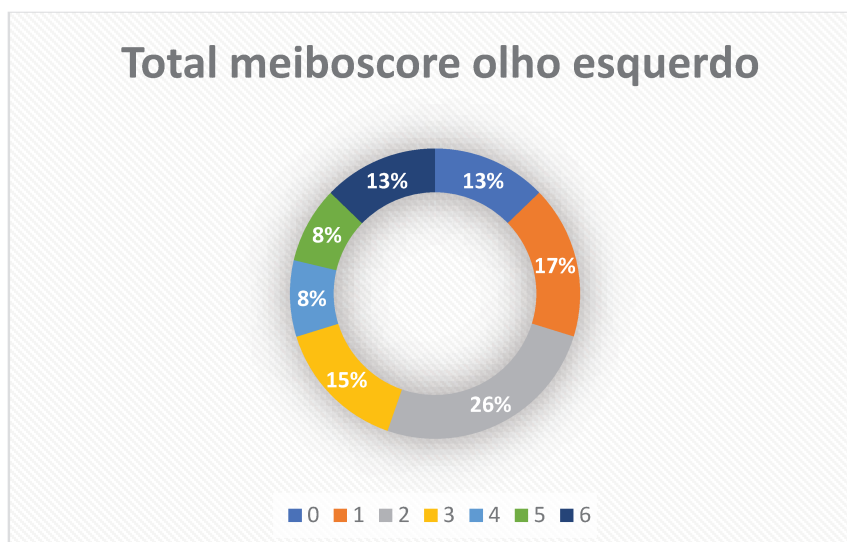
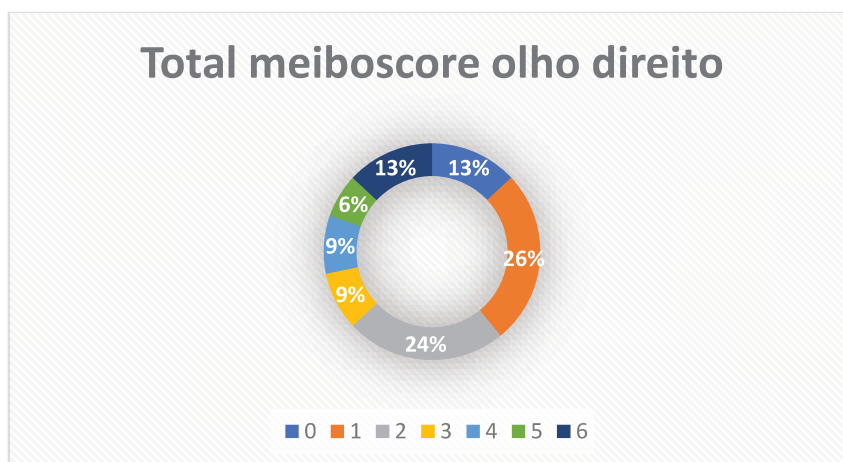


Figura 3. Avaliação, em frequência, do meiboscore total (soma da meibografia de pálpebra superior e inferior) do pior olho dos pacientes com Síndrome de Sjögren Primário e Secundário.

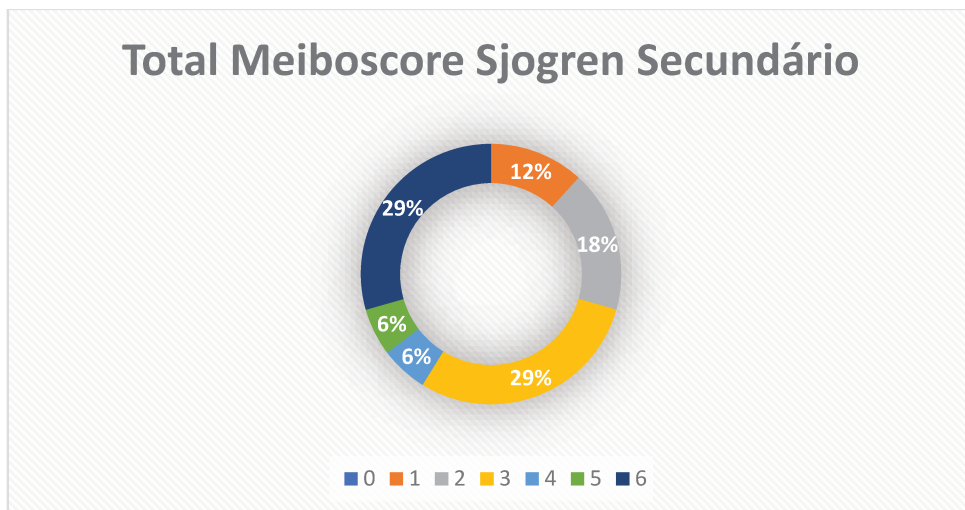
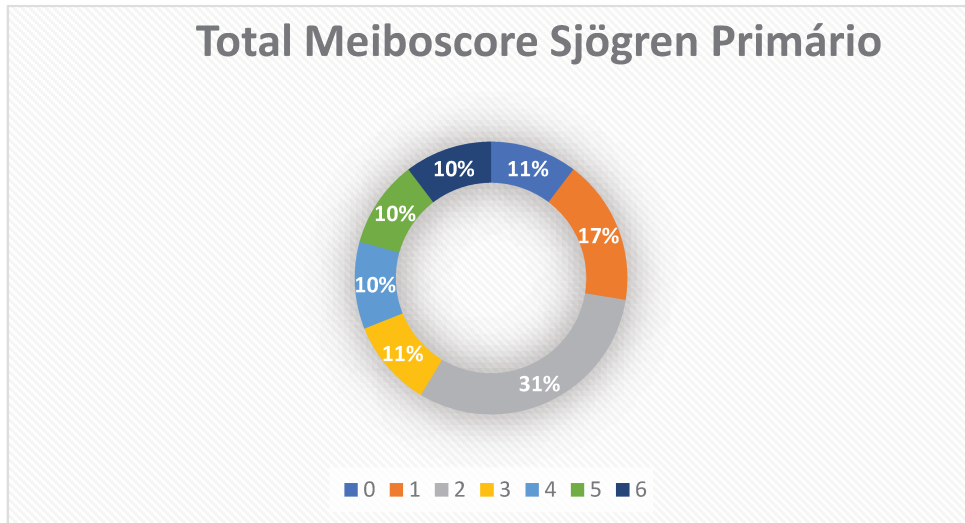


Tabela 8. Correlação entre parâmetros das glândulas de Meibomius nos pacientes com Síndrome de Sjögren.

r(p)

	Meiboscore olho direito	Meiboscore olho esquerdo	MES	MQS
Meiboscore olho direito	-	0.77 (p<.0001)	0.41 (p0.004)	0.47 (p0.001)
Meiboscore olho esquerdo	0.77 (p<.0001)	-	0.43 (p0.002)	0.51 (p0.0003)
MES	0.41 (p0.004)	0.43 (p0.002)	-	0.65 (p<0.0001)
MQS	0.47 (p0.001)	0.51 (p0.0003)	0.65 (p<0.0001)	-

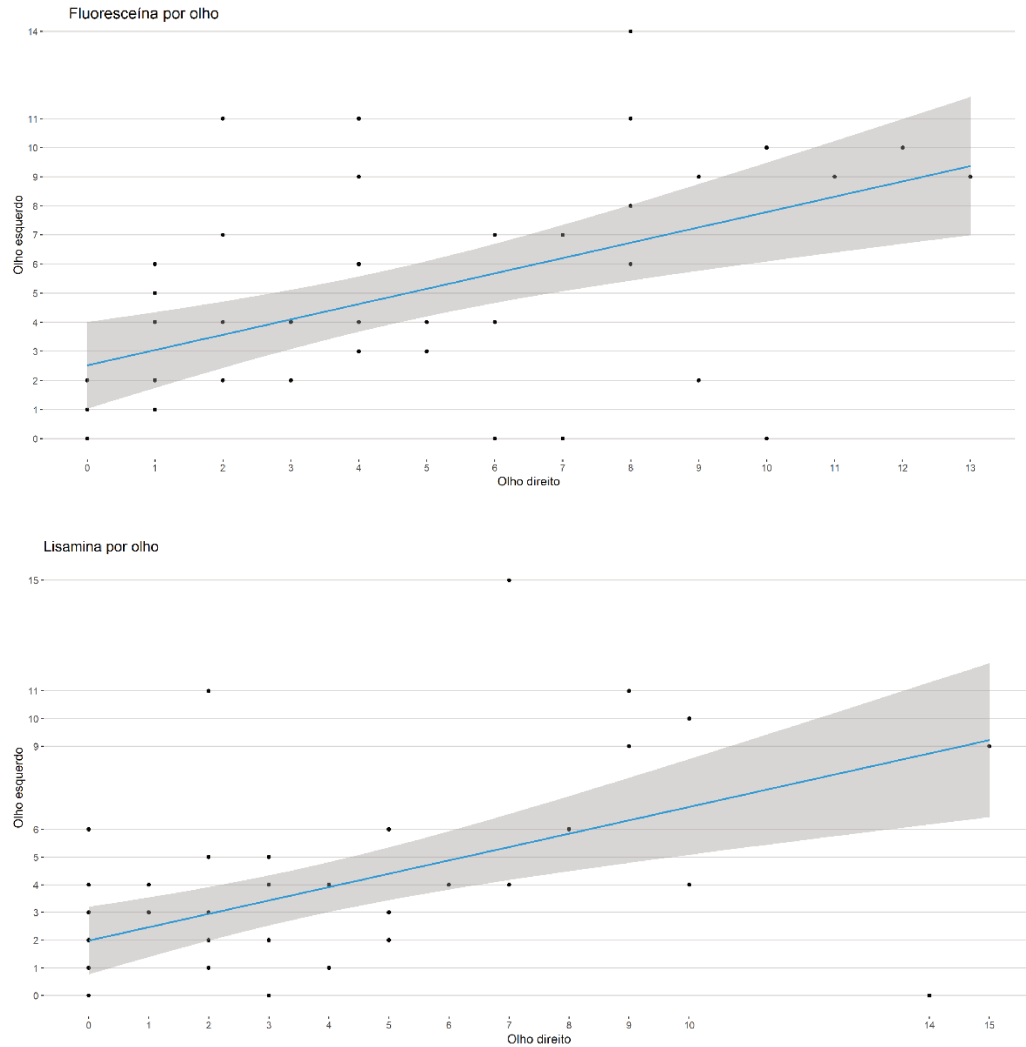
MES: Meibum expressibility score; MQS: Meibum quality score.

O dano à superfície ocular que pode ocorrer em pacientes com olho seco, pode ser demonstrado pela presença de coloração corneana tanto pela fluoresceína (média de $4,50 \pm 3,71$ em olho direito e $4,94 \pm 3,67$ em olho esquerdo) quanto pela lisamina verde (média de $3,59 \pm 3,92$ em olho direito e $3,72 \pm 3,49$ em olho esquerdo). Pode-se considerar uma grande correlação entre essas duas variáveis (0,8 em olho direito, 0,69 em olho esquerdo). A figura 2 é um gráfico da coloração corneana pela lisamina e fluoresceína considerando ambos os olhos e mostra que eles podem apresentar diferentes resultados em relação à injúria da superfície ocular.

A média de hiperemia conjuntival foi de $1,80 \pm 0,75$ em olho direito e $1,88 \pm 0,77$ em olho esquerdo. Quando considerado o pior olho e analisado separadamente SS primária e secundária as médias foram de $2,10 \pm 0,68$ e $2,05 \pm 0,84$ respectivamente, demonstrando o padrão inflamatório da doença do olho seco.

A análise do OSDI mostrou média de $49,87 \pm 21,61$, revelando que pacientes com olho seco e síndrome de Sjögren apresentam uma elevada frequência de sintomas da doença. Quando considerado Sjögren primário e secundário separadamente a média do questionário foi de $45,45 \pm 22,86$ e $53,78 \pm 19,5$ respectivamente. Não houve correlação significativa do OSDI com nenhuma outra variável.

Figura 4. Exame da superfície corneana com fluoresceína e lisamina em ambos os olhos dos pacientes com Síndrome de Sjögren. Campinas, 2019.



6-DISCUSSÃO

Embora a Síndrome de Sjögren esteja associada à doença do olho seco por deficiência aquosa, um componente evaporativo, decorrente da disfunção das glândulas de Meibomius, está presente nesses pacientes.

O presente estudo demonstra que pacientes com SS apresentam alterações palpebrais, na qualidade e quantidade de secreção glandular e à meibografia, consistentes com a doença das glândulas de Meibomius. Esses achados corroboram com estudos anteriores que encontraram diminuição da expressibilidade e qualidade do meibo⁶⁴⁻⁶⁵, assim como maior dropout das glândulas de Meibomius⁵⁰⁻⁵¹ e sua disfunção^{50,64,66}.

Shimazaki e colaboradores⁵⁰ foram os primeiros a descrever um possível envolvimento das glândulas de Meibomius nas alterações de superfície ocular relacionadas a SS. Nesse estudo foram examinados 27 pacientes com SS e olho seco e, utilizando-se um aparelho de fibra óptica para realização da meibografia, observou-se que 84% dos indivíduos apresentavam defeito glandular. Sullivan et al.⁶⁷ demonstrou em seu trabalho alterações da margem palpebral e da qualidade e quantidade do meibo em pacientes com SS primária e secundária. Chen et al.⁵³ examinou 34 pacientes com SS primária utilizando lâmpada de fenda e meibografia infra-vermelha de não contato (Keratograph 5M) e o resultado foi maior perda glandular e anormalidades palpebrais comparado ao grupo controle. Kang et al.⁶⁴ e Choi et al.⁶⁵ também demonstraram defeito glandulares na meibografia, além de alterações do meibo em pacientes com SS.

Um possível pilar de mecanismos para a DGM é a deficiência de andrógeno⁶⁷, demonstrada por Sullivan et al. em pacientes portadores de SS⁶⁸. As glândulas de meibomius são órgãos alvos de andrógeno, que estimulam a função do tecido glandular, aumentando a lipogênese e suprimindo a sua queratinização⁶⁸⁻⁷². Essa influência do andrógeno pode explicar por que a terapia androgênica está relacionada está associada a melhora de sinais e sintomas de olho seco e DGM.

Um outro estudo conduzido por Villani, et al., demonstrou sinais de inflamação nas glândulas de Meibomius em pacientes com SS à microscopia confocal in vivo, o

que também poderia contribuir para a DGM⁵². Além disso, a glândula de Meibomius pode ser alvo de uma infiltração linfocítica adjacente à conjuntiva tarsal, o que pode desencadear a destruição tecidual⁵⁰.

Outro processo que pode estar envolvido na fisiopatologia da DGM em pacientes com SS é a disrupção de interações neurais de células epiteliais das glândulas de Meibomius induzidas por citocinas, com consequente diminuição da secreção glandular⁷³.

Um estudo piloto mostrou também que o uso de maquiagem pode estar associado ao aumento da viscosidade dos lipídios e alteração da estabilidade lacrimal⁷⁴. O uso de cosméticos oculares é largamente utilizado por mulheres de todas as faixas etárias no mundo todo⁷⁵⁻⁷⁶. Como a maior parte dos pacientes com Síndrome de Sjögren são mulheres, o uso de produtos de beleza poderia estar associado também a DGM.

Assim, trabalhos posteriores envolvendo dosagem hormonal de andrógeno sistêmico, exame histopatológico da glândula lacrimal e avaliação do impacto do uso de maquiagens no olho são necessários para melhor elucidação da DGM em pacientes com SS, assim como estudos sobre o efeito do tratamento da DGM nesses pacientes.

Além das características evaporativas presentes na SS nossa análise demonstra também a deficiência aquosa, característica da doença³. O teste de Schirmer sem anestesia é um exame bem estabelecido, que promove uma estimativa do lacrimejamento reflexo²⁸. A média do Schirmer é consistente com estudo de Whitcher et al que exhibe alterações oculares mais graves em pacientes com SS⁷⁷. Já, ao analisar o menisco lacrimal não foi visualizado uma deficiência aquosa significativa. Nosso resultado pode ser devido à uma baixa resolução da imagem do Keratograph e por não haver um delineado automático na margem palpebral, o que pode comprometer a reprodutibilidade e repetibilidade de suas medidas⁷⁸. Além disso, não houve grupo controle no presente estudo para comparação de resultados e há poucos estudos em que se usa a medida da altura do menisco lacrimal usando Keratograph 5M em pacientes com SS.

No olho seco, seja pela menor produção lacrimal ou evaporação excessiva, ocorre uma maior concentração de componentes lacrimais e hiperosmolaridade. Esta provoca um estresse inflamatório na superfície ocular⁷⁹⁻⁸⁰ que, associado à maior fricção palpebral resulta em defeitos na córnea e conjuntiva, que podem ser observados com o uso de corantes no exame da superfície ocular⁸¹⁻⁸². Sabe-se que um epitélio corneano saudável é fundamental para prevenir danos ou infecções de estruturas oculares mais profundas além de ser importante para uma boa visão⁸³. Em nosso estudo houve um comprometimento corneano importante tanto nos pacientes com SS primária assim como nos pacientes com SS secundária, demonstrado pelo exame com fluoresceína e lisamina verde. Embora se saiba que os corantes relatados coram diferentes células e áreas da superfície ocular, eles também podem corar as mesmas células e áreas³³, o que pode explicar a forte correlação entre a ceratite utilizando-se fluoresceína e lisamina observada em nosso estudo. A análise dos dados também demonstra que a injúria corneana pode ser assimétrica em muitos casos.

Outra forma de avaliar a inflamação da superfície ocular é através da hiperemia conjuntival, o sinal clínico que mais sugere essa condição²⁹⁻³⁰. Essa alteração ficou mais evidente em nosso estudo quando considerado o pior olho do paciente.

Quando considerado os sintomas, foi observada uma média elevada no OSDI na presente análise, resultado semelhante ao de Yao W et al.⁴⁹, em que os pacientes com SS apresentaram sintomas clínicos mais severos quando comparados com pacientes com olho seco não associado à SS, impactando na saúde mental dos indivíduos.

Embora o olho seco seja geralmente sintomático, alguns estudos, como o nosso, mostraram uma falta de associação entre sinais e sintomas⁸⁴⁻⁸⁶, o que pode ocorrer já que cada sinal clínico fornece uma informação diferente sobre a superfície ocular⁸⁶.

Em resumo nosso estudo mostrou que pacientes com SS apresentam formas graves de olho seco por deficiência aquosa e maior evaporação da lágrima, decorrente de alterações estruturais importantes nas glândulas de Meibomius. Esses resultados, consistentes com alguns estudos anteriores, servem para salientar a importância de estratégias diagnósticas e terapêuticas em pacientes com olho seco

associado a SS, para prevenção de complicações e melhora na homeostase e proteção da superfície ocular e da qualidade de vida desses pacientes.

7-CONCLUSÃO

O principal objetivo desse estudo foi avaliar a disfunção das glândulas de Meibomius em pacientes com olho seco associado a Síndrome de Sjögren, através da análise da margem palpebral e das glândulas de Meibomius.

Diante disso, a análise do corrente trabalho demonstra sinais de olho seco evaporativo e de doença das glândulas de Meibomius em pacientes com Síndrome de Sjögren.

A análise da superfície ocular de pacientes com olho seco associado à Síndrome de Sjögren do ambulatório de oftalmologia do HC da Unicamp também demonstrou deficiência aquosa característica da doença, além de dano a superfície ocular e sinais inflamatórios associadas à doença do olho seco.

8-REFERÊNCIAS

- 1-Liu ZG, Wang H. Focusing on the management of chronic dry eye disease. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* Feb 2018;54(2): 81-83.
- 2-MC Dommel PJ, Pflugfelder SC, Stern ME, Hardten DR, Conway T, Vilanueva L, Hollander DA. Study design and baseline findings from the progression of ocular findings (PROOF) natural history study of dry eye. *BMC Ophthalmol.* 2017 Dec 28;17(1):265.
- 3-Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):438-510.
- 4-Ruiz Alves M, Alves M, Santo RM, Faria e Sousa, SJ. *Disfunção Lacrimal e Blefaroconjuntivites*, São Paulo: Omnifarma, 2013.
- 5-Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:211-22.
- 6-Reidy J, et al. *DOENÇA EXTERNA E CÓRNEA: 2010-2011. 1ª edição.* São Paulo: Editora Santos, 2013.
- 7-Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsh JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-21. Comment in *Arch Ophthalmol.* 2001;119(3):456. 2000;118(5):615-21.
- 8-Van Landingham SW, West SK, Akpek EK, Munoz B, Ramulu PY. Impact of dry eye on reading in a population-based sample of the elderly: the Salisbury Eye Evaluation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:639–644.
- 9- Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:830–835.
- 10- Lemp MA. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13(1):97–102.
- 11- Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögrens Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogrens syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:637–647.

- 12- Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, Paz MF, Comert E, Charoenrook V. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31.
- 13- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151. 792–8.
- 14-Abelson MBO, G 3rd W, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1121–1125.
- 15- Abelson RL, K J, Rodriguez J, Johnston P, Angjeli E, Ousler G, et al. A single-center study evaluating the effect of the controlled adverse environment (CAE(SM)) model on tear film stability. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1865–1872.
- 16- Mengher LSB, A J, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985; 4:9–12.
- 17- Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017.
- 18- Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom* 2017.
- 19- Beckman KA, Luchs J, Milner MS. Making the diagnosis of Sjogren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:43–53.
- 20- Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13(2):118–132.
- 21-2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007; 5:65-204.
- 22- Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:581–590.

- 23- Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4349–4355.
- 24- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996; 15:653–661.
- 25- Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997; 16:649–661.
- 26- Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:92–97.
- 27- Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000;19:S37–S43.
- 28- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15(3):539-74.
- 29- Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin eye Res* 2015; 44:36–61.
- 30- Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99:605–617.
- 31- Khan-Lim D, Berry M. Still confused about rose bengal? *Curr Eye Res* 2004; 29:311–317.
- 32- Argueso P, Tisdale A, Spur-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:113–119.
- 33- Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens* 2008; 34:61–64.
- 34- Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999; 18:328–332.

- 35-Papas EB. Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:687–691.
- 36- Fieguth P, Simpson T. Automated measurement of bulbar redness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:340–347.
- 37- Amparo F, Wang H, Emami-Naeini P, Karimian P, Dana R. The Ocular Redness Index: a novel automated method for measuring ocular injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4821–4826.
- 38- Dry Eye Disease (Keratoconjunctivitis Sicca) Treatment & Management. 2017 Oct 09. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/1210417-treatment>
- 39-Hyung Yo Jo, Yong Sok Ji, Mi Sun Sung, et al. Long-Term Outcome of Treatment with Topical Corticosteroids for Severe Dry Eye Associated with Sjögrens Syndrome. *Chonnam Med J*. 2015 Apr;51(1): 26–32.
- 40-Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15: 276-83.
- 41-Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334-365.
- 42-Felberg S, Dantas PE. Sjogren's syndrome: diagnosis and treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69:959–963.
- 43-Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):575-628.
- 44-Shoji J, Sakimoto T, Muromoto K, et al. Comparison of topical dexamethasone and topical FK506 treatment for the experimental allergic conjunctivitis model in BALB/c mice. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49: 205–210.
- 45-Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. *Transplant Proc*. 2005 May; 37(4):1745-7.

- 46-Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogrens syndrome. *Rheumatol Oxf* 2016; 55:1548–1555.
- 47-Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogrens syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554–558.
- 48- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogrens syndrome: a systematic review and meta -analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):1983–9.
- 49-Yao W, Le Q. Social-economic analysis of patients with Sjogrens syndrome dry eye in East China: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2018 Feb 2;18(1):23.
- 50-Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105:1485–1488.
- 51- Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjogren's syndrome patients and nondry eye controls. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015; 56(2):836–41.
- 52- Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011; 52(2):933–9.
- 53- Chen X, Utheim AO Xiao J, Adil MY, Stojanovic A, Tashbayev B, et al. Meibomian gland features in a Norwegian cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *PLOs one*. 2017; 12 (9):e0184284.
- 54- Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:1930–1937.
- 55- Gomes, José Álvaro Pereira, Rocha, Eduardo M., Freitas, Denise de, Sullivan, David A. (2011). "Workshop" sobre disfunção das glândulas de Meibomius. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 74(3), 157-160.

- 56- McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982; 89:1173–1180.
- 57- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(4):1938-78.
- 58- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, Yee R, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-49.
- 59- McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Diaper C. Tear and meibomian gland function in blepharitis and normals. *Eye Contact Lens.* 2009;35(4): 203-8.
- 60- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O’Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(4):2050-64.
- 61- Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115(5):911-915.
- 62- Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116. 2058–63.
- 63- Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21:221–232.
- 64- Kang YS, Lee HS, Li Y, Choi W, Yoon KC: Manifestation of meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren’s syndrome, non-Sjögren’s dry eye, and non-dry eye controls. *Int Ophthalmol* 2017, Epub ahead of print.
- 65- Choi W, Ha JY, Li Y, Choi JH, Ji YS, Yoon KC. Comparison of the meibomian gland dysfunction in patients with chronic ocular graft-versus-host disease and Sjögren’s syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(3):393–400.

- 66- Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, Schwantzer G, Haller-Schober EM: Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1364–1368.
- 67- Sullivan DA, Dana RZ, Sullivan RM, Krenzer KL, Sahin A, Arica B, Liu Y, Kam WR, Papas AS, Cermak JM. Meibomian gland dysfunction in primary and secondary sjögren syndrome. *Ophthalmic Res* 2018;59(4):193-205.
- 68- Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(11):2413–9.
- 69- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls BD, Evans JE, Sullivan DA: Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4874–4882.
- 70- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA: Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003; 22:516–521.
- 71- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA: Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4866–4873.
- 72- Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA: Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1689–1699.
- 73- Sullivan DA: Possible mechanisms involved in the reduced tear secretion in Sjögren's syndrome; in Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M (eds): *Sjögren's Syndrome. State of the Art*. Amsterdam, Kugler Press, 1994, pp 13–19.
- 74- Hunter M, Bhola R, Yappert M, C, Borchman D, Gerlach D: Pilot Study of the Influence of Eyeliner Cosmetics on the Molecular Structure of Human Meibum. *Ophthalmic Res* 2015; 53:131-135.
- 75- Murube J. Ocular cosmetics in modern times. *Ocul Surf*. 2013;11(2):60–64.
- 76- Ng A, Evans K, North R, Purslow C. Eye cosmetic usage and associated ocular

comfort. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32(6):501–507.

77- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogrens Syndrome International Registry. *American journal of ophthalmology.* 2010;149(3):405–15.

78- Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, et al. Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology.* 2015; 99:1120-1125.

79- Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye & contact lens.* 2005;31(5):186–93.

80- Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey of ophthalmology.* 2001;45 Suppl 2: S211–20.

81- Norn MS. Vital staining of the canaliculus lacrimalis and the palpebral border (Marx line). *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1966;44(6):948–59.

82- Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009;50(8):3671–9.

83- Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:S203–S210.

84- Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology.* 1997;104(9):1395–401.

85- Johnson ME. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *The ocular surface.* 2009;7(4):199–211.

86- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the

diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(2):161–6.

9-APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Projeto: **DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E ALTERAÇÕES DA SUPERFÍCIE OCULAR EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOGREN**

Responsáveis: Maria Eugênia Petean Pozzebon de Lima (apresentará o TCLE e obterá o consentimento); e Rosane Silvestre Castro

Nome do paciente: _____

HC: _____ - RG: _____ - órgão expedidor: _____

Endereço: _____

Contato: _____

Grau de parentesco (se menor): _____ - Documento comprobatório: _____

O Sr (sra) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa acima citada para ampliar os conhecimentos sobre tratamento de olho seco associado a Síndrome de Sjögren(SS). Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com o sr (sra) e outra com o pesquisador. Ambas as vias deverão ser rubricadas em todas as páginas e assinadas, ao seu término, pelo sr (sra) ou seu representante legal, assim como pelo pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, o sr (sra) poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se o sr (sra) não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

O presente estudo tem como objetivo Considerando que a síndrome do olho seco é uma comorbidade com impacto considerável na qualidade de vida do paciente, e que a Síndrome de Sjogren pode conduzir para as formas severas da doença, é altamente desejável buscar novas conhecimentos para melhor condução diagnóstica e terapêutica nesses casos.

Trata-se de estudo analítico, em que os pacientes atendidos no Ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas serão convidados a participar do projeto e aqueles que aceitarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido serão submetidos a exame oftalmológico com testes clínicos bem como preenchimento de um questionário que será realizado no Ambulatório de Oftalmologia, no mesmo dia de sua consulta.

Participar da pesquisa significa submeter-se a exame oftalmológico, com a instilação de colírios de corantes, e preenchimento de questionários de qualidade de vida, severidade e frequência dos sintomas, os quais serão correlacionados com os achados já avaliados.

Sua participação na pesquisa é voluntária. Mesmo ao assinar esse termo de consentimento para participar, o Sr (a) estará livre para retirar-se a qualquer tempo, o que não implicará em nenhuma penalidade ou perda de benefícios a que tem direito como usuário do HC da Unicamp. De maneira alguma haverá alteração nos cuidados a que você tem direito caso resolva interromper sua participação na pesquisa. A equipe médica também poderá interromper sua participação na pesquisa, no interesse de sua segurança e bem estar.

O Sr (a sra) poderá fazer as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar da pesquisa, ou em qualquer momento e receberá os esclarecimentos necessários. Os resultados de seus exames poderão ser publicados, em caráter científico, mas sua identidade será mantida em sigilo.

Responsabilidade do Pesquisador

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

Em caso de desejar maiores esclarecimentos o sr (a sra) poderá recorrer aos contatos a seguir:

Pesquisadora: Maria Eugênia Petean Pozzebon de Lima

Endereço: Ambulatório de Olho Seco. Disciplina de Oftalmologia – Depto Oftalmo/Otorrino – HC– UNICAMP. 3º andar - Rua Vital Brasil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz, Campinas/SP.

Telefone: (19) – 35217936 - e-mail: mepozzebon@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail cep@fcm.unicamp.br

Tendo lido e entendido o presente termo, e todas as dúvidas e informações esclarecidas a contento, consinto em participar da pesquisa e assino abaixo

(assinatura do paciente ou do responsável)

(assinatura da pesquisadora Maria Eugênia Petean Pozzebon de Lima)

PROTOCOLO D0

Você experimentou algum dos seguintes sintomas na última semana	O tempo todo	Maior parte do tempo	Metade do tempo	Algum tempo	Nenhum tempo
1. Seus olhos são sensíveis à luz?	4	3	2	2	0
2. Seus olhos tem sensação de areia?	4	3	2	2	0
3. Dor nos olhos?	4	3	2	2	0
4. Visão borrada?	4	3	2	2	0
5. Baixa de visão?	4	3	2	2	0

Pontuação subtotal das respostas de 1 a 5

A

Ter problemas com seus olhos limitou a realização das seguintes atividades, durante a última semana?	O tempo todo	Maior parte do tempo	Metade do tempo	Algum tempo	Nenhum tempo	
6. Leitura?	4	3	2	2	0	N/A
7. Dirigir a noite	4	3	2	2	0	N/A
8. Trabalhar no computador?	4	3	2	2	0	N/A
9. Assistir TV?	4	3	2	2	0	N/A

Pontuação subtotal das respostas de 6 a 9

B

Sentiu seus olhos desconfortáveis nas seguintes situações, na última semana?	O tempo todo	Maior parte do tempo	Metade do tempo	Algum tempo	Nenhum tempo	
10. Locais ventilados?	4	3	2	2	0	N/A
11. Locais ou áreas com baixa umidade (muito seco)?	4	3	2	2	0	N/A
12. Áreas com ar condicionado	4	3	2	2	0	N/A

C

Pontuação subtotal das respostas de 10 a 12

Adicionar subtotais A, B, C e D para se obter o D

(D = soma dos escores para todas as perguntas respondidas)

D

Número total de questões respondidas

E

(não incluem perguntas respondidas N / A)

PROTOCOLO D0

Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana
1. Clareza incomoda os olhos	4	3	2	2	0
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	2	0
3. Ardência nos olhos	4	3	2	2	0
4. Visão embaçada	4	3	2	2	0
5. Visão ruim	4	3	2	2	0

Pontuação subtotal das respostas de 1 a 5

A

Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos?	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
6. Ler	4	3	2	2	0	N/A
7. Dirigir à noite	4	3	2	2	0	N/A
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3	2	2	0	N/A
9. Assistir televisão	4	3	2	2	0	N/A

Pontuação subtotal das respostas de 6 a 9

B

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	2	0	N/A
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	2	0	N/A
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	2	0	N/A

Pontuação subtotal das respostas de 10 a 12

C

Adicionar subtotais A, B, C e D para se obter o D

D

(D = soma dos escores para todas as perguntas respondidas)

Número total de questões respondidas

E

(não incluem perguntas respondidas N / A)

10-ANEXOS

10.1- Comitê de Ética

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO DO TRATAMENTO DO OLHO SECO ASSOCIADO À SÍNDROME DE SJÖGREN COM SOLUÇÃO TÓPICA DE TACROLIMUS 0.03% E CICLOSPORINA 0.05%.

Pesquisador: Rosane Silvestre de Castro

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 21383913.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.386.491

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda solicitando a inclusão de um novo membro da equipe de pesquisa: Maria Eugenia Petean Pozzebon.

Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda solicitando a inclusão de um novo membro da equipe de pesquisa: Maria Eugenia Petean Pozzebon.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide pareceres anteriores

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

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

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.355.461

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CO NEP a qualquer momento".

Endereço : Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro : Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município : CAMPINAS
Telefone : (19)3521-2535 Fax : (19)3521-7187 E-mail : cep@fcm.unicamp.br

Página 03 de 04

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.335.461

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_602251-ET.pdf	19/10/2015 12:29:28		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO DE MUDANÇA DE EQUIPE.pdf	03/07/2015 09:33:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LMRE E ESCLARECIDO OLHO SECO.pdf	03/07/2015 09:32:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ESTUDO COMPARATIVO DO TRATAMENTO DO OLHO SECO.pdf	03/07/2015 09:32:14		Aceito
Outros	PENDÊNCIA TACROLIMUS.pdf	29/05/2015 12:05:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LMRE E ESCLARECIDO-.pdf	29/05/2015 11:10:43		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.pdf	21/05/2015 15:51:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LMRE E ESCLARECIDO.pdf	21/05/2015 15:51:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO TACROLIMUS X CICLOSPORINA.pdf	14/01/2015 16:28:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LMRE E ESCLARECIDO.pdf	14/01/2015 16:25:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LMRE E ESCLARECIDO 10.10.14.pdf	10/10/2014 09:13:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Tacrolimus X Ciclosporina.pdf	04/09/2013 11:45:56		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.335.491

CAMPINAS, 11 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO DO TRATAMENTO DO OLHO SECO ASSOCIADO À SÍNDROME DE SJÖGREN COM SOLUÇÃO TÓPICA DE TACROLIMUS 0.03% E CICLOSPORINA 0.05%.

Pesquisador: Rosane Silvestre de Castro

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 21383913.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.145.415

Data da Relatoria: 08/07/2015

Apresentação do Projeto:

Síndrome do olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular caracterizada por desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal com potencial de danos à superfície ocular. O tratamento do olho seco pode ser feito através do uso de lubrificantes, oclusão do ponto lacrimal, soro autólogo, agentes imunossuppressores tópicos e corticoide tópico. O uso de corticoides em longo prazo leva a uma série de complicações oculares, entre elas a catarata e o glaucoma. O uso de imunomoduladores, tais como a ciclosporina e o tacrolimus, tem aumentado nos últimos anos já que eles diminuem o processo inflamatório e aumentam a produção lacrimal em alguns casos. Objetivo: Esse estudo tem como objetivo comparar os resultados obtidos do tratamento ocular em pacientes com SS através da aplicação de Tacrolimus, ciclosporina ou placebo, com os tratamentos habituais. Materiais e métodos: Trata-se de estudo intervencionista, randomizado, duplo cego em que os pacientes atendidos no Ambulatório de Oftalmologia serão convidados a participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido serão submetidos a exame oftalmológico, o qual será realizado no Ambulatório de Oftalmologia do mesmo hospital, no mesmo dia, e posteriormente nos dias 14, 28 e 90 depois do início da medicação.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.145.415

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Esse estudo tem como objetivo comparar os resultados obtidos do tratamento ocular em pacientes com SS através da aplicação de Tacrolimus, ciclosporina ou placebo, com os tratamentos habituais.

Objetivo Secundário: Avaliar a qualidade de vida desses pacientes, bem como a severidade e a frequência dos sintomas. Avaliar, através de testes clínicos, o grau de comprometimento da superfície ocular pelo olho seco, bem como a evolução do quadro após a instituição da terapêutica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos: As medicações utilizadas apresentam alguns efeitos adversos: Ardência ocular (17%), Hiperemia ocular, lacrimejamento, Dor ocular, Sensação de corpo estranho, coceira, sintomas de gripe, eritema cutâneo, inchaço do olho, urticária, casos raros de angioedema grave, inchaço na face, inchaço na língua, edema da faringe e dispnéia). Deve-se tomar cuidado ao aplicar o colírio evitando-se tocar a ponta do frasco no olho durante a administração, evitando assim lesões corneanas.

Benefícios: Melhora do quadro clínico e redução da necessidade de uso de corticóides tópicos no tratamento e redução da frequência das exacerbações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "Estudo comparativo do tratamento do olho seco associado à síndrome de Sjogren com solução tópica de tacrolimus 0.03% e ciclosporina 0.05%.", cuja pesquisadora responsável é a Profa. Dra. Rosane Silvestre Castro com a colaboração das pesquisadoras participantes Drª Tais Hitomi Wakamatsu e Drª Maria Eugênia Petean Pozzebom. A pesquisa embasará a dissertação de mestrado da pesquisadora Maria Eugênia Petean Pozzebom. A Instituição Proponente é o Hospital das Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 2.480,00 (Dois mil e quatrocentos e oitenta reais) e o cronograma apresentado nas informações básicas do projeto contempla início do estudo para 01/07/2015, com término em 29/04/2016, mas no projeto detalhado o cronograma descrito contempla início do estudo para março de 2015 com término em dezembro de 2015. Serão abordados ao todo 60 participantes, sendo que 20 participantes utilizarão Ciclosporina 0,5%, 20 utilizarão placebo e 20 participantes utilizarão Tacrolimus 0,03%.

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

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.145.415

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliados os seguintes documentos anexados a plataforma Brasil:

- 1-Informações Básicas do projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_213839.pdf 08/07/2015 12:23:41).
- 2-Folha de rosto (FOLHA DE ROSTO.pdf 21/05/2015 15:51:48).
- 3-Projeto detalhado: (ESTUDO COMPARATIVO DO TRATAMENTO DO OLHO SECO.pdf 03/07/2015 09:32:14)
- 4-TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO OLHO SECO.pdf 03/07/2015 09:32:47).
- 5- Declaração de mudança de equipe (DECLARAÇÃO DE MUDANÇA DE EQUIPE.pdf 03/07/2015 09:33:30).

Recomendações:

Recomendamos que a pesquisadora Maria Eugenia Petean Pozzebom seja inserida como membro da equipe da pesquisa nas Informações Básicas do Projeto, através de uma notificação encaminhada ao CEP através da Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO COM RECOMENDAÇÕES VIDE ITEM "RECOMENDAÇÕES".

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve

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

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.145.415

aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

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

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

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

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

CAMPINAS, 10 de Julho de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

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

10.2- Artigo Científico

Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Surface Disease in Sjögren's Syndrome Patients

Authors

Maria Eugênia Petean Pozzebon de Lima,¹ Mônica Alves,¹ Carlos Eduardo Leite Arieta,¹ Rosane Silvestre de Castro,¹ André Okanobo.¹

Affiliations

¹Department of Ophthalmology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

The authors state no conflict of interest.

Corresponding Author:

Maria Eugênia Petean Pozzebon de Lima

Mailing Address:

Rua Vital Brasil

Cidade Universitária

13083-888 - Campinas, SP – Brasil

Phone Number: +55 (19) 3521-7380

E-mail: mepozzebon@gmail.com

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to evaluate Meibomian gland dysfunction and ocular surface disease associated with primary and secondary Sjögren's syndrome. **Design:** This is a descriptive analysis of the ophthalmologic exam results from subjects with Sjögren's syndrome included in this study from the dry eye ambulatory care center of the Department of Ophthalmology of the University of Campinas (UNICAMP) Clinical Hospital. **Methods:** Forty-seven patients with a diagnosis of dry eye associated with Sjögren's syndrome were evaluated. After completing the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire and being included in the study, the subjects underwent Schirmer's test, the tear breakup time (TBUT) test, examinations of the eyelid margins and the Meibomian glands, and an ocular surface exam that relied on fluorescein and lissamine green. Tear meniscus height, tear rupture time, and ocular hyperemia were evaluated using a corneal topographer, and meibography was also applied. **Results:** Subjects with Sjögren's syndrome exhibited the aqueous deficiency characteristic of the disease, as well as increased tear evaporation and more frequent cases of Meibomian gland dysfunction, a finding which may explain the greater severity of signs and symptoms in these individuals.

Keywords: Dry eye syndrome, Sjögren's syndrome, Meibomian glands, Meibography

Introduction

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disorder characterized by the infiltration of immune cells into the exocrine glands and systemic complications involving the production of autoantibodies, the deposition of immune complexes, and the lymphocytic infiltration of various organs.¹ The effects on salivary and lacrimal glands result in dry mouth and dry eyes. Sjögren's syndrome may occur as a disease primarily affecting the exocrine glands (primary Sjögren's syndrome) or may be secondary to autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, and progressive systemic sclerosis (secondary Sjögren's syndrome).² The prevalence of Sjögren's syndrome is estimated to be 0.6% in the United States.³ It is more common in women and is one of the principal causes of dry eye resulting from aqueous deficiency.⁴ It has a negative impact on patients' lives due to the symptoms, more frequent visits to ophthalmologists, and reduced productivity in daily activities.⁵

Dry eye patients with Sjögren's syndrome exhibit more severe signs and symptoms than patients with dry eye not associated with Sjögren's syndrome. Though dry eye in cases of Sjögren's syndrome is primarily associated with aqueous deficiency, recent studies have also reported the presence of Meibomian gland dysfunction (MGD) and evaporative dry eye.⁷⁻¹⁰

The purpose of this study was to evaluate MGD and ocular surface disease associated with primary and secondary Sjögren's syndrome.

Materials and Methods

A total of 47 patients (44 women and 3 men) from the dry eye ambulatory care center of the University of Campinas (UNICAMP) Clinical Hospital were included and evaluated. All of the subjects had been diagnosed with Sjögren's syndrome based on the 2002 American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome.² Of the subjects, 29 had received a diagnosis of primary Sjögren's syndrome and 18 had received a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome.

The study was designed to be cross-sectional, observational and non-interventional. It was performed after approval from the local research ethics committee and was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and current legislation on clinical research. Written informed consent was obtained from all subjects after the explanation of the procedures and study requirements.

All of the steps of the physical examination were performed in accordance with specific guidelines and regulations. Data was collected during the ophthalmologic exams and as part of the inclusion process.

The data obtained included subjects' personal and family histories of ocular and systemic comorbidities, any ocular and systemic medications taken by the subjects, subjects' visual acuity, and the results of their full ophthalmologic exams. All subjects answered the Ocular Surface Disease (OSDI) questionnaire, which was used to evaluate their symptoms.¹¹

The ancillary ocular surface evaluation consisted of meibography, meniscometry, non-invasive tear film breakup time measurement, conjunctival hyperemia quantification using the Oculus Keratograph 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) followed by ocular surface staining with fluorescein and lissamine green and Schirmer's test without anesthesia. All procedures were performed by the same examiner as described below:

Tear film stability was evaluated using two methods. First, non-invasive tear breakup time (NITBUT) was determined using the Keratograph 5M through the evaluation of the point-by-point placido concentric circle image obtained during continuous eye opening intervals. Next, tear breakup time (TBUT) was measured by instilling 5 μ l of a 2% sodium fluorescein solution (Allergan, Guarulhos, Brazil) and calculating the average of three consecutive breakup times measured manually in seconds using a stopwatch. Tear meniscus height was measured in millimeters from images taken using the Keratograph 5M.

Meibomian gland function was determined using non-contact infrared meibography, which was performed on the upper and lower eyelids using the Keratograph 5M. Gland dropout was assessed using the Meibo-Scan infrared device following the manufacturer's instructions. Meiboscores were used in the evaluation of the meibography results as part of the evaluation of the infrared images of the Meibomian glands. The classification scale, which was adapted from Arita et al., used the following degrees for each eyelid: 0 (no loss of Meibomian glands); 1 (loss of the Meibomian gland involving less than one third of the total area of the Meibomian gland); 2 (loss between one third and two thirds of the total area of the Meibomian gland); and 3 (loss of more than two thirds of the total Meibomian gland area).¹²

A slit lamp was used to perform a series of evaluations:

- 1- The evaluation of the eyelids considered the presence of erythema, notching, irregularity of the posterior margin, neovascularization, telangiectasias, keratinization, a loss of lashes, the presence of trichiasis, collarettes, scurf, sleeves, and the presence of glandular metaplasia. The results are described in Table 1.

Table 1. Clinical evaluation of the eyelid margin.

Parameter	Clinical Assessment	Degree
-----------	---------------------	--------

Erythema	Degree 0-3	0 = none; 1 = slight, With redness on most of the margin; 2 = moderate, with redness of the skin and the eyelid margin; 3 = severe, with major redness of the skin and on eyelid margin to the bulbar conjunctiva.
Notching	Present or absent	
Irregular posterior margins	Present or absent	
Loss of lashes	Degree 0-2	0 = none; 1 = moderate; 2 = extensive
Trichiasis	Degree 0-3	0 = none; 1 = slight; 2 = moderate; 3 = severe
Neovascularization	Degree 0-3	0 = none, 1 = micropannus; 2 = pannus < 180°, 3 = pannus > 180°
Telangiectasias	Present or absent	
Collarettes	Degree 0-2	0 = none; 1= moderate; 2 = extensive
Sleeves/scurf	Degree 0-2	0 = none; 1= moderate; 2 = extensive
Keratinization	Degree 0-2	0 = none; 1= moderate; 2 = extensive

- 2- TBUT, which is the amount of time between one complete blink and the first dry spot in the tear film after the instillation of 1.0% topical fluorescein applied to the inferior cul-de-sac. This exam is an indicator of tear film stability.¹³
- 3- Corneal staining with 1% lissamine green and 2% sodium fluorescein was performed. Scores of 0 to 3 were applied based on the intensity of staining observed (0 = no stain; 1 = slight stain; 2 = moderate stain; 3 = intense stain). The cornea was divided into five sectors in accordance with National Eye Institute/Industry Workshop guidelines.¹⁴
- 4- Meibomian gland expression was measured using the meibum expressibility score (MES). The eight central glands of the lower eyelid were evaluated and were classified as one of four degrees (0-3): 0 = secretion by all glands; 1 = secretion by three or four glands; 2 = secretion by one or two glands; 3 = all glands obstructed.
- 5- Gland secretion pattern was evaluated using the meibum quality score (MQS) in which 0 = normal, clear fluid; 1 = dark fluid with normal viscosity; 2 = dark fluid with high viscosity; and 3 = thick fluid akin to toothpaste, or obstructed glands.

Exploratory data analysis was performed using summary measures (mean, standard deviation, minimum, median, maximum, frequency and percentage). The groups were compared using the Wilcoxon test. The correlation between numerical variables was assessed using Spearman's rank correlation coefficient. The level of significance adopted was 5%. The analyses were performed using the R computer program.

Results

In this study, 47 subjects (44 women and 3 men) were evaluated, 29 of whom had received a diagnosis of primary Sjögren's syndrome and 18 of whom had received a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome. Ten of the subjects had rheumatoid arthritis, seven had systemic lupus erythematosus, and one had polymyositis. Two of the subjects with systemic lupus erythematosus were men, and the other male subject had primary Sjögren's syndrome. Average subject age was 53.98 years $\pm$ 12.5 years.

Ocular surface parameters are presented in Table 2.

Table 2. Ocular surface and tear film parameters of study subjects with Sjögren's syndrome.

	Right eye	Left eye
Tear film	0.26 $\pm$ 0.14mm (0.22-0.30)	0.29mm $\pm$ 0.22 (0.23-0.35)
Schirmer's test	5.98 $\pm$ 7.63mm (3.80-8.16)	6.83 $\pm$ 8.57mm (4.38-9.28)
TBUT	2.91 $\pm$ 1.92s (2.36-3.46)	3.09 $\pm$ 2.37s (2.41-3.77)
NITBUT	5.57 $\pm$ 4.98s (4.15-6.99)	5.46 $\pm$ 5.34s (3.93-6.99)
Conjunctival hyperemia	1.80 $\pm$ 0.75 (1.58-2.01)	1.88 $\pm$ 0.77 (1.66-2.10)
Fluorescein staining	4.50 $\pm$ 3.71 (3.44-5.56)	4.94 $\pm$ 3.67 (3.89-5.99)
Lissamine green staining	3.59 $\pm$ 3.92 (2.47-4.71)	3.72 $\pm$ 3.49 (2.72-4.72)

TBUT: Tear breakup time

NITBUT: Non-invasive tear breakup time

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation and with a 95% confidence interval.

The abnormalities detected in the eyelid evaluations are presented in Table 3. Aqueous deficiency (Schirmer's test result < 10 mm and/or tear film < 0.2 mm) was observed in 82% of the subjects. MGD, which was diagnosed based on abnormalities

on the eyelid margin and/or in the meibography results (meiboscore > 1) was found in 65% of cases.

Mean TBUT was 2.91 ± 1.92 seconds in the right eyes 3.09 ± 2.37 seconds in the left eyes. The correlation between the eyes was 0.788. Mean TBUT was not strongly correlated with NITBUT (0.325 in the right eyes and 0.43 in the left eyes), and NITBUT means were higher (5.57 ± 4.98 in the right eyes and 5.46 ± 5.34 in the left eyes). This result is consistent with studies that have shown that fluorescein destabilizes the tear film, leading to higher breakup time values.¹⁵⁻¹⁶

Table 4 shows the results of the Meibomian gland evaluations.

Table 3. Clinical evaluation of the eyelid margin.

	Right Eye	Left Eye
Telangiectasias	40.40%	40.40%
Keratinization	0	0
Irregularity of the posterior eyelid margin	17.00%	14.90%
Erythema	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.7
Neovascularization	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.5
Notching	36.20%	36.20%
Loss of lashes	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4
Trichiasis	0	0
Collarettes	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5
Scurf and sleeves	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4

Values are presented as frequency as a percentage and as mean $\pm$ standard deviation.

Table 4. Meibomian gland evaluation.

	Right Eye	Left Eye
Upper eyelid meiboscore (0-3)	1.28 ± 0.96	1.43 ± 0.96
Lower eyelid meiboscore (0-3)	1.17 ± 1.22	1.19 ± 1.23
Total meiboscore (0-6)	2.46 ± 1.94	2.66 ± 1.90
MES (0-3)	0.87 ± 0.95	0.87 ± 0.95
MQS (0-3)	0.87 ± 0.87	0.87 ± 0.87

MES: Meibum expressibility score; MQS: Meibum quality score. Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

MES and MQS were highly correlated (0.68), as is detailed in Table 5.

Damage to the ocular surface may be demonstrated by the presence of corneal staining by both fluorescein (mean of 5.0 ± 3.71 in the right eyes and of 4.94 ± 3.67 in the left eyes) and lissamine green (mean of 3.59 ± 3.92 in the right eyes and of 3.72 ± 3.49 in the left eyes). The correlation between the two staining results can be considered high (0.8 in the right eye and 0.69 in the left eye). Corneal staining was also found to be asymmetrical in some cases.

Subjects in this cohort reported significant symptoms on the OSDI. The average OSDI score for all subjects was 49.87 ± 28.27 . Of all of the subjects, 95% had OSDI scores greater than 13.

Ocular surface inflammation can be inferred because of the major cases of conjunctival hyperemia found in these subjects. Fifty-five percent of the subjects were found to have conjunctival hyperemia greater than 1.

Table 5. Correlation between Meibomian gland parameters.

Parameter	Right eye total meiboscore	Left eye total meiboscore	MES	MQS
Right eye total meiboscore	-	0.76 (p<.0001)	0.41 (p.004)	0.47 (p.001)
Left eye total meiboscore	0.77 (p<.0001)	-	0.43 (p.002)	0.51 (p.0003)
MES	0.41 (p.004)	0.43 (p.002)	-	0.65 (p<.0001)
MQS	0.47 (p.001)	0.51 (p.0003)	0.65 (p<.0001)	-

MES: Meibum expressibility score; MQS: Meibum quality score.

Discussion

Meibum is secreted onto the ocular surface through the orifices located on the eyelid margin.¹⁷ MGD is characterized by stenosis or obstruction of the glandular orifices on the eyelid margins, inflammatory abnormalities (such as teleangiectasia, erythema, and notching), and both quantitative and qualitative changes to the meibum.¹⁸ The accumulation of secretion on the gland may result in its atrophy,¹⁸ and a decreased release of meibum onto the ocular surface is associated with increased tear evaporation and tear film instability.⁴

This study found that subjects with Sjögren's syndrome exhibited eyelid abnormalities in terms of the quantity and quality of glandular secretions and in their meibography results, findings which are consistent with MGD. These findings

corroborate recent studies that found decreased meibum expressibility and quality,¹⁹⁻²⁰ as well as increased Meibomian gland dropout⁷⁻⁸ and cases of MGD.^{7,19,21}

One possible factor in the mechanisms involved in MGD is an androgen deficiency,²² which was demonstrated by Sullivan et al. in patients with Sjögren's syndrome.²³ The Meibomian glands are target organs of androgen, which stimulates gland tissue function, thus contributing to lipogenesis and suppressing keratinization.²⁴⁻²⁷

Another study by Villani et al. revealed signs of inflammation in the Meibomian glands in patients with Sjögren's syndrome based on *in vivo* confocal microscopy, and this inflammation may also contribute to MGD.⁹ The Meibomian glands may also be the target of lymphocytic infiltration that occurs close to the tarsal conjunctiva, a process which may trigger tissue destruction.⁷

Another process that may be involved in the physiopathology of MGD in patients with Sjögren's syndrome is the disruption of neural interactions of epithelial cells in the Meibomian glands induced by cytokines with a consequent decrease in glandular secretion.²⁸

Subjects in this study were also found to have aqueous deficiency, which is characteristic of dry eye associated with Sjögren's syndrome.⁴ Schirmer's test without anesthesia is a well-established exam for estimating reflex tearing.²⁹ The mean Schirmer test score in this study was 6.4 when all eyes were considered. This finding is consistent with the study by Witcher et al., in which more severe abnormalities were found in patients with Sjögren's syndrome.³⁰

Tear film, another variable studied herein, serves as a reservoir and provides tears to the precorneal tear film. A quantitative evaluation of tear film is currently the most appropriate method for studying tear film volume.³¹ The mean tear meniscus height found in this study was 0.275 mm when both eyes were considered, and its correlation with the Schirmer's test results was low (0.205 in the case of the right eyes and 0.247 in the case of the left eyes). Measurements lower than 0.2 mm are considered to represent low tear volume.

In cases of dry eye, whether caused by low tear production or excessive evaporation, there is a higher concentration of tear components and hyperosmolarity. It is known that hyperosmolarity causes inflammatory stress on the ocular surface³²⁻³³ which, when associated with greater eyelid friction, results in damage to the cornea and conjunctiva that is detectable in staining exams involving the ocular surface.³⁴⁻³⁵ Damage to the epithelium caused by dry eye stimulates corneal nerve endings, resulting in symptoms of discomfort and increased blinking.³⁶ The combination of tear hyperosmolarity and inflammatory mediators also results in the loss of Goblet cells and damage to the glycocalyx, thus leading to tear film instability and the vicious cycle of events that damages the ocular surface.⁴ Impairment of corneal and conjunctival epithelial cell integrity may

be detected using staining exams.³⁷⁻³⁸ Ocular surface inflammation, however, must be evaluated based on ocular hyperemia, the clinical sign that is most evident of this condition.³⁹⁻⁴⁰

Though dry eye is typically symptomatic, some studies, including the study performed herein, have found a lack of an association between signs and symptoms,⁴¹⁻⁴³ since each clinical sign provides a different piece of information regarding the ocular surface.⁴³

In summary, this study has found that patients with Sjögren's syndrome exhibit severe forms of dry eye caused by both aqueous deficiency and increased tear evaporation, which themselves are caused by major structural abnormalities in the Meibomian glands. These results, which are consistent with the previous studies cited herein, serve to highlight the importance of diagnostic and therapeutic strategies for patients with dry eye associated with Sjögren's syndrome in order to ultimately prevent complications, establish homeostasis, protect the eye, and improve quality of life for these patients.

References

- 1-Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogrens syndrome. *Rheumatol Oxf* 2016; 55:1548–1555.
- 2-Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogrens syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554–558.
- 3- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58:15–25.
- 4-[Bron AJ](#), [de Paiva CS](#), [Chauhan SK](#), et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. [Ocul Surf.](#) 2017 Jul;15(3):438-510.
- 5-MC Dommel PJ, Pflugfelder SC, Stern ME, Hardten DR, Conway T, Vilanueva L, Hollander DA. Study design and baseline findings from the progression of ocular findings (PROOF) natural history study of dry eye. [BMC Ophthalmol.](#) 2017 Dec 28;17(1):265.
- 6-Yao W, Le Q. Social-economic analysis of patients with Sjogrens syndrome dry eye in East China: a cross-sectional study. [BMC Ophthalmol.](#) 2018 Feb 2;18(1):23.
- 7-Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105:1485–1488.

- 8- Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjogren's syndrome patients and nondry eye controls. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015; 56(2):836–41.
- 9- Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011; 52(2):933–9.
- 10- Chen X, Utheim AO, Xiao J, Adil MY, Stojanovic A, Tashbayev B, et al. Meibomian gland features in a Norwegian cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *PLoS one*. 2017; 12 (9):e0184284.
- 11- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology*. 2000; 118 (5):615-21
- 12- Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115(5):911-915.
- 13- Lemp MA. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin*. 1973;13(1):97–102.
- 14-Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21:221–232.
- 15-L.S. Mengher, A.J. Bron, S.R. Tonge, D.J. Gilbert. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 4(1) (1985),pp 9-12.
- 16-Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017.
- 17-Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011; 52(4):2006–49.
- 18-Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:1938–1978.
- 19- Kang YS, Lee HS, Li Y, Choi W, Yoon KC: Manifestation of meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome, non-Sjögren's dry eye, and non-dry eye controls. *Int Ophthalmol* 2017, Epub ahead of print.
- 20-Choi W, Ha JY, Li Y, Choi JH, Ji YS, Yoon KC. Comparison of the meibomian gland dysfunction in patients with chronic ocular graft-versus-host disease and Sjögren's syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(3):393–400.
- 21-Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, Schwantzer G, Haller-Schober EM: Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1364–1368.

- 22- Sullivan DA, Dana RZ, Sullivan RM, Krenzer KL, Sahin A, Arica B, Liu Y, Kam WR, Papas AS, Cermak JM. Meibomian gland dysfunction in primary and secondary sjögren syndrome. *Ophthalmic Res* 2018;59(4):193-205.
- 23-Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(11):2413–9.
- 24- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls BD, Evans JE, Sullivan DA: Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4874–4882.
- 25- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA: Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003; 22:516–521.
- 26- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA: Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4866–4873.
- 27- Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA: Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1689–1699.
- 28-Sullivan DA: Possible mechanisms involved in the reduced tear secretion in Sjögren's syndrome; in Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M (eds): *Sjögren's Syndrome. State of the Art*. Amsterdam, Kugler Press, 1994, pp 13–19.
- 29-Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-74.
- 30-Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogrens Syndrome International Registry. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(3):405–15.
- 31-Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4349–4355.
- 32-Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye & contact lens*. 2005;31(5):186–93.
- 33- Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey of ophthalmology*. 2001;45 Suppl 2: S211–20.
- 34- Norn MS. Vital staining of the canaliculus lacrimalis and the palpebral border (Marx line). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1966;44(6):948–59.
- 35- Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(8):3671–9.

- 36-2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007; 5:65-204.
- 37-Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin eye Res* 2015; 44:36–61.
- 38- Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99:605–617.
- 39- Papas EB. Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:687–691.
- 40- Fieguth P, Simpson T. Automated measurement of bulbar redness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:340–347.
- 41-Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1395–401.
- 42- Johnson ME. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *The ocular surface*. 2009;7(4):199–211.
- 43- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(2):161–6.

Submissions Waiting for Approval by Author Maria Lima, M.D.

If no Actions appear for your submission, please wait a few minutes for your PDF to be built. The Actions appear automatically when your PDF is available.

The 'Edit Submission' link allows you to fix or alter your submission. Please use Edit Submission to make changes to the meta-data and to remove and upload new files that make up your submission.

The 'Remove Submission' link removes your submission from the system. Please use this ONLY if you would like to permanently remove this submission from the system.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action	Title	Date Submission Began	Status Date	Current Status
Action Links	Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Surface Disease in Sjögren's Syndrome Patients	Jun 19 2019 8:35:55:103AM	Jun 26 2019 3:09:41:510PM	Needs Approval

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.