

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

v. 10, n. 21, out./dez. 2013

ISSN (impresso): 1807-8850

ISSN (eletrônico): 2318-2083

UNILUS

Centro Universitário Lusíada

Rua Armando Salles de Oliveira, 150

Boqueirão – Santos/SP – Brasil

11050-071

(13) 3202-4500

Ana Beatriz Soares Cid Parente

Biomédica e Mestra em Clínica Médica

anabeatrizcid@uol.com.br

Luiz Henrique Gagliani

Professor Doutor responsável pelo
Núcleo Acadêmico de Estudos e Pes-
quisas em Saúde Pública do Centro
Universitário Lusíada

biogagliani@globo.com

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DO FILME LACRIMAL EM FUMANTES E NÃO FUMANTES

RESUMO

Devido ao contato constante do ar ambiental com o filme lacrimal pré-ocular, com córnea e com conjuntiva, as toxinas têm acesso direto às estruturas do olho e podem provocar alterações fisiopatológicas, levando inclusive à diminuição da produção lacrimal. Há evidências de que o uso ativo de cigarros possa ser responsável, pelo menos em parte, pelos sintomas associados à síndrome de olho seco. O propósito deste estudo é determinar se existe uma alteração quantitativa na produção lacrimal em indivíduos fumantes e se esta alteração é dependente da dose de exposição. Foram estudados 58 homens classificados em um de quatro grupos, segundo o consumo de cigarros: Grupo Não fumantes, Grupo Fumante leve (até 10 cigarros/dia), Grupo Fumante Moderado (11 a 20 cigarros/dia) e Grupo Fumante Pesado (mais de 21 cigarros/dia), com n = 16, 13, 17 e 12, respectivamente. OS participantes responderam um questionário direcionado ao levantamento de histórico de exposição às principais fontes de irritação ocular, além da fumaça do cigarro e também avaliação de existência de características de morbidade ocular que poderiam induzir olhos vermelhos, irritação ocular, lacrimejamento, visão embaçada, ardor, fotofobia e sensação de olho seco. Todos os participantes foram examinados através do teste de Schirmer, após anestesia prévia para avaliação do lacrimejamento basal. A análise da classificação categórica mostra que, nesta amostra, existe uma associação entre a quantidade de cigarros consumida diariamente e classificação do indivíduo como Normal ou Olho Seco pelo teste de Schirmer ($p < 0,001$). A análise de variância dos dados indica que o lacrimejamento observado no teste de Schirmer é significativamente menor nos fumantes moderados quando comparados aos não fumantes e também é menor nos fumantes pesados quando comparados com os não fumantes e fumantes leves ($p < 0,001$). O teste de regressão linear mostrou que há uma relação de dependência (inversamente proporcional) entre a diminuição do lacrimejamento observado no teste de Schirmer e o aumento da quantidade de cigarros consumida diariamente ($p < 0,001$). Esta relação pode ser representada por uma reta descrita pela equação $y = 0,2886x + 13,485$, com um coeficiente de determinação $R^2 = 0,4208$. A análise dos sintomas referidos pelos participantes mostrou que não há diferença na prevalência de sintomas entre os grupos não fumantes e fumantes leves; por outro lado, a prevalência de sintomas é maior no grupo fumante moderado em relação ao fumante leve e não fumantes, apresentando valores máximos no grupo de fumantes pesados. Além disso, a análise da distribuição do tipo de sintomas entre os diferentes grupos mostrou que para os não fumantes há prevalência de vermelhidão e irritação oculares, enquanto que nos fumantes moderados e pesados prevalecem o lacrimejamento e a sensação de olho seco.

Palavras-chave: tabagismo; conjuntiva; ceratoconjuntivite seca; filme lacrimal; teste de Schirmer.

STUDY OF CHANGES IN FUNCTIONAL TEAR FILM SMOKERS AND NON SMOKING

ABSTRACT

Due to the constant contact of ambient air with the pre-ocular tear film, the cornea and the conjunctiva, the toxins have direct access to the structures of the eye and can cause pathophysiological alterations, even leading to decreased tear production. There is evidence that the active use of cigarettes may be responsible, at least in part, for the symptoms associated with dry eye syndrome. The purpose of this study is to determine whether there is a quantitative change in tear production in smokers and if this change is dependent on the dose of exposure. 58 men were studied and each classified into one of four groups according to cigarette consumption: Nonsmokers group, light smoker group (up to 10 cigarettes / day), moderate smokers group (11 to 20 cigarettes / day) and heavy smoker group (more than 21 cigarettes / day), with n = 16, 13, 17 and 12, respectively. The participants answered a questionnaire survey directed to the history of exposure to major sources of eye irritation, as well as cigarette smoke and also to the assessment of the characteristics of ocular morbidity that could induce red eye, eye irritation, tearing, blurred vision, burning, photophobia, and sensation of eye dryness. All participants were examined by the Schirmer test, after anesthesia, to assessment of baseline tearing. The analysis of categorical classification shows that in this sample, there is an association between the amount of cigarettes consumed daily and classification of the participant as normal or dry eye by Schirmer test ($p < 0,001$). Analysis of variance of the data indicates that the tearing observed by the Schirmer test is significantly lower in moderate smokers compared to nonsmokers and is also lower in heavy smokers compared with nonsmokers and light smokers ($p < 0,001$). The linear regression test showed that there is a dependency relation (inversely proportional) between the reduced tearing observed in the Schirmer test and increase in number of cigarettes consumed daily ($p < 0,001$). This relation can be represented by a straight line described by the equation $y = 0.2886x + 13.485$, with a coefficient of determination $R^2 = 0.4208$. The analysis of symptoms reported by the participants showed no difference in prevalence between non-smokers and light smokers groups; on the other hand, the prevalence of symptoms is higher in the moderate smokers and light smokers groups compared to nonsmokers, with maximum values in the group of heavy smokers. Furthermore, analysis of the distribution of the type of symptoms between the different groups showed that for non-smokers there is higher prevalence of eye redness and irritation, while in moderate smokers and heavy smokers prevail tearing and sensation of eye dryness.

Keywords: tabagism; conjunctiva; dry eye syndrome; lacrimal film; Schirmer's test.

INTRODUÇÃO

As alterações ambientais, principalmente a poluição atmosférica, influenciam de maneira negativa a interface superfície ocular e ar. A fumaça gerada pelo hábito de fumar causa irritação aos olhos e há evidências de que possa ser responsável, pelo menos em parte, pelos sintomas associados à síndrome de olho seco²⁷.

Os danos à saúde causados pela fumaça do cigarro estão bem documentados e existe uma divulgação ampla destes efeitos nocivos provocando ou agravando doenças cardiovasculares, inflamatórias, respiratórias, diversos tipos de câncer (como de pulmão, bexiga, cabeça e pescoço) e doenças degenerativas⁴⁸.

Devido ao contato constante do ar ambiental com o filme lacrimal pré-ocular, com córnea e com conjuntiva, as toxinas têm acesso direto às estruturas do olho e podem provocar alterações fisiopatológicas^{42,36,8}. Estas alterações da superfície provocam irritação ocular e desconforto.

A ceratoconjuntivite seca, conhecida como síndrome do olho seco, pode ser provocada por diversos fatores, como envelhecimento, mudanças hormonais, poeira, vento, ar condicionado, exposição ao sol e algumas doenças auto-imunes.

Tendo em vista as evidências anteriores, surgiu a necessidade de realizar um trabalho de pesquisa que procure investigar a possível correlação entre a síndrome do olho seco e o hábito de fumar, levando-se em consideração a quantidade de cigarros consumida e também atividades de vida diária que possam afetar a qualidade e quantidade do filme lacrimal. Desta forma, este trabalho pretendeu iniciar uma investigação através do estudo de uma população de fumantes e não fumantes, na qual a produção lacrimal foi avaliada quantitativamente por um instrumento consagrado na literatura, o teste de Schirmer^{19 36}, juntamente com a avaliação da exposição a outros fatores apontados como desencadeantes da síndrome do olho seco.

O propósito deste estudo foi determinar se existe uma alteração quantitativa na produção lacrimal em indivíduos fumantes e se esta alteração é dependente da quantidade de cigarros consumida.

SUPERFÍCIE OCULAR E FILME LACRIMAL

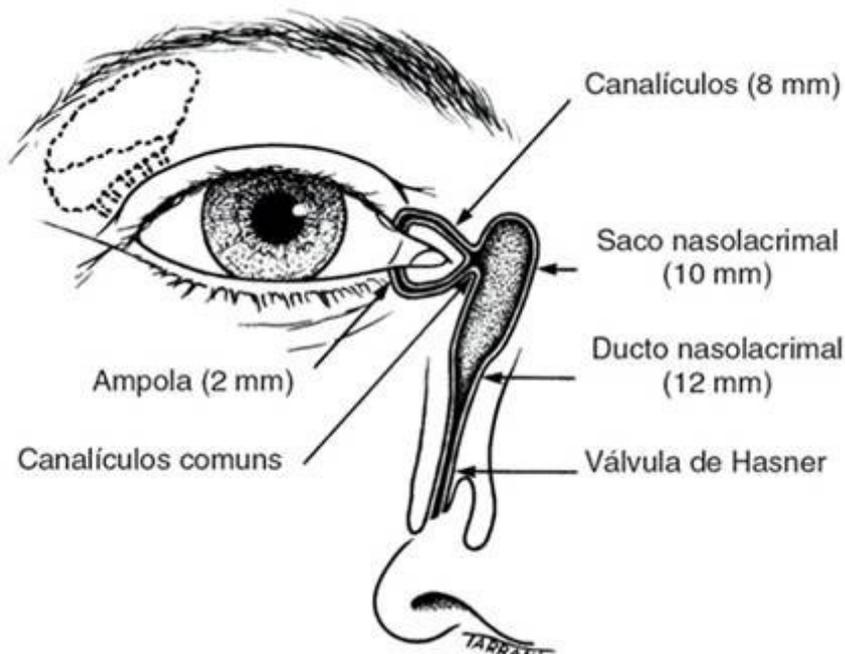
Produção e composição da lágrima

A lágrima é um fluido complexo, constituído por sais, proteínas, muco e lipídios, produzido por células especializadas em secreção arranjadas em conjuntos glandulares ou dispostas ao longo da superfície epitelial da conjuntiva. A secreção total da lágrima é resultado da somatória da secreção basal (de repouso) e da secreção reflexa (estimulada por agentes externos ou internos) sob controle do sistema nervoso²¹.

A lágrima é uma secreção salina com a mesma concentração de cloreto de sódio do sangue, pobre em proteínas, contendo uma única enzima, a lisozima, que desempenha um importante papel na defesa contra infecções oculares, uma vez que é responsável pela digestão de cápsulas de certas bactérias³².

As glândulas lacrimais principais estão localizadas na borda súpero-externa da órbita; são glândulas serosas do tipo túbulo-alveolar. Desembocam por meio de 8 a 10 canais no fundo de saco palpebral superior. Estas glândulas são responsáveis por 95% da porção aquosa do filme lacrimal continuamente produzido e drenado por um sistema de ductos que recolhe a lágrima a partir dos orifícios das carúnculas lacrimais e a conduz até o meato nasal inferior (Figura 1).

Figura 1 – Glândula lacrimal: A glândula lacrimal localiza-se na região supralateral do olho, enquanto que os ductos de drenagem se localizam medialmente, levando o líquido lacrimal até a cavidade nasal.



Fonte: adaptado de KANSKI, 2004.

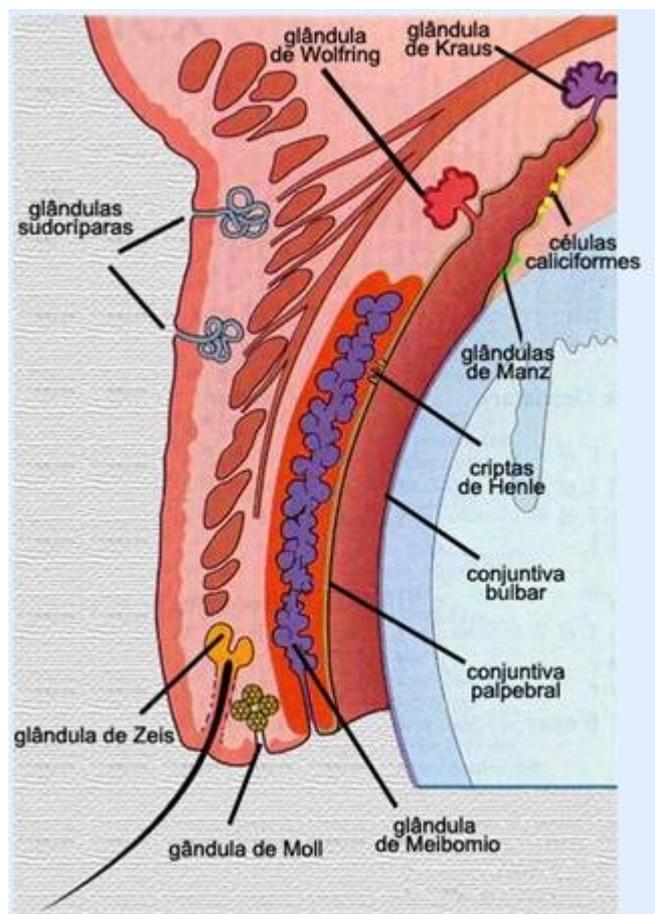
Como já foi mencionado anteriormente, 95% do componente seroso da lágrima é produzido pelas glândulas lacrimais principais; o restante 5% é produzido pelas glândulas lacrimais acessórias de Krause (localizada na fossa lacrimal do osso frontal) e de Wolfring, localizadas na face interna da pálpebra superior²¹.

O componente lipídico da lágrima é produzido por cerca de 30 glândulas de Meibomius presentes em cada pálpebra, de Moll (localizadas nas bordas das pálpebras em contato com a conjuntiva) e pelas glândulas de Zeis, localizadas nos folículos pilosos dos cílios²⁹.

O componente mucoso é secretado pelas células caliciformes que fazem parte do epitélio da conjuntiva, pelas células mucosas das criptas de Henle e pelas glândulas de Manz⁴⁶.

A Figura 2 mostra a localização anatômica das glândulas acessórias que contribuem para a constituição do filme lacrimal.

Figura 2 – Localização das glândulas acessórias: O esquema mostra a localização das pequenas glândulas acessórias que produzem algumas das substâncias que compõem o filme lacrimal.



Fonte: adaptado de KANSKI, 2004.

Funções, composição e distribuição do filme lacrimal

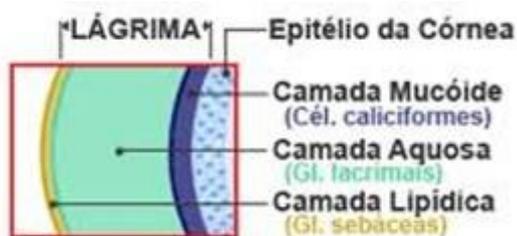
Na região externa do olho, a córnea e a conjuntiva estão em contato direto com o ambiente, protegidas apenas pelo filme lacrimal que banha o epitélio corneano e o epitélio conjuntival.

Anteriormente à córnea está em contato direto com o meio ambiente e, posteriormente, está em contato direto com o humor aquoso. Por isso, o filme lacrimal desempenha um papel importante, mantendo a superfície ocular úmida e lisa permitindo que a luz atravesse para uma visão clara e sem distorções. Além disso, o filme lacrimal lava a superfície ocular retirando qualquer partícula de poeira e sujeira²¹.

O volume do filme lacrimal presente na superfície ocular é de 5 a 10µl, que é repostado a uma velocidade de 1 a 2 µl por minuto. Embora a espessura do filme normal seja motivo de controvérsia, acredita-se que está entre 7 a 45 µm¹.

O exame acurado do filme lacrimal mostra que a disposição de seus componentes não se dá ao acaso, mas apresentam-se organizados em três camadas, como mostra a Figura 3:

Figura 3 – Distribuição do filme lacrimal: O esquema mostra a distribuição dos componentes do filme lacrimal em estratos (mucoso, aquoso e lipídico) sobre a superfície ocular.



Fonte: adaptado de MURUBE, 1997.

- a) Camada lipídica – é a camada mais externa, estando em contato com o ar ambiental; apresenta como funções o retardo da evaporação do componente mucoso do filme lacrimal, a diminuição da tensão superficial ajudando na estabilidade vertical do filme (impedindo que este escorra pela borda palpebral) e a lubrificação dos cílios, quando estes passam pela superfície ocular. Sabe-se que lipídios polares, como fosfolipídios e ácidos graxos, repousam imediatamente aderidos à camada aquosa enquanto que lipídios não polares como ésteres de colesterol e triglicerídios predominam na interface com o ar^{14,43,45,29,30,31}. Além disso, algumas proteínas permanecem ligadas no interior da camada lipídica, fazendo com que esta tenha características físico-químicas semelhantes a um gel.
- b) Camada aquosa – é a camada intermediária; apresenta como funções a oxigenação do epitélio anterior da córnea, a proteção antibacteriana, a compensação das irregularidades mínimas da superfície da córnea e a remoção de debris. Nesta camada aquosa estão presentes três tipos principais de proteínas: lisozimas (24-47%), lactoferrina (23-29%) e lipocalina lacrimal (15-33%)^{11,13}. Também são encontrados anticorpos do tipo IgA^{41,40} e interferon¹⁸. A lisozima e a lactoferrina desempenham um papel importante no controle da infecção bacteriana: a lisozima tem capacidade de provocar diretamente lesões na parede bacteriana e a lactoferrina por ligar-se ao ferro, faz com que este elemento químico indispensável para o crescimento bacteriano fique indisponível no meio. A lipocalina tem capacidade de unir lipídios e interage com a camada lipídica da superfície externa lacrimal, diminuindo sua tensão superficial³⁴. Nesta camada é possível observar ainda mucinas em solução.
- c) Camada de mucina – é a camada mais interna em contato com a superfície ocular; é constituída por glicoproteínas e forma o glicocálix que reveste a membrana apical das células do epitélio corneano, criando uma camada hidrofílica que ancora e estabiliza a camada aquosa. Nesta camada foram identificados três tipos de mucinas associadas à membrana celular (MUC1, MUC 4 e MUC 16) e dois tipos de mucinas livres (MUC5AC, MUC 7 e MUC8)⁴⁶.

As três camadas do filme lacrimal aparecem ilustradas na Figura 4.

Figura 4 – Camadas do filme lacrimal : Sobre a superfície epitelial encontra-se a camada de mucina, com 2 a 8µm de espessura, rica em glicoproteínas e em estreita associação às microvilosidades das células epiteliais. Já em contato direto com o ar encontra-se uma fina camada rica em lipídios (0,1µm). Entre as duas camadas encontra-se a camada aquosa bem mais espessa que as anteriores, com 8 a 30µm de espessura. Observar que se forma um gradiente decrescente de mucinas livres em direção à camada lipídica.



Fonte: adaptado de MURUBE, 1997.

O pH do filme lacrimal é em torno de 7,45, a temperatura está entre 30 e 35°C e a tensão parcial de oxigênio de 140 mmHg, o que representa cerca de três vezes mais que a tensão de oxigênio da câmara anterior, indicando que a lágrima também nutre as camadas anteriores da superfície ocular³⁹.

Além do foi descrito acima, no filme lacrimal estão presentes ainda vários íons e outras substâncias biologicamente ativas, de modo que a composição do filme lacrimal pode ser assim resumida:

- a) Água – 98% da massa.
- b) Proteínas – 10g/l – albumina, lisozima, lactoferrina, beta-lisina, transferrina, ceruloplasmina.
- c) Imunoglobulinas – IgA, IgM, IgG, IgE.
- d) Mucinas: MUC1, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC8 e MUC16.
- e) Proteínas do sistema complemento.
- f) Lipídios – ésteres de ácidos graxos, ésteres de colesterol, ácidos graxos, triacilgliceróis, colesterol e outros.
- g) Íons: Na⁺, K⁺, Ca⁺, Mg⁺, Cl⁻ e HCO₃⁻.
- h) Outros compostos orgânicos: retinol (vitamina A), prolactina, glicose, uréia e lactato.
- i) Controle da secreção lacrimal.

A atividade de fibras do sistema nervoso autônomo é o principal fator de controle da secreção lacrimal tanto na glândula lacrimal como nas glândulas acessórias: os impulsos estimulatórios são liberados tanto por fibras parassimpáticas, através da acetilcolina e do VIP (peptídeo vasoativo intestinal), como por fibras simpáticas, através da noradrenalina e do neuropeptídeo Y; já os estímulos inibitórios são liberados pela via β-1 adre-

nérgica do sistema nervoso simpático. Além disso, a encefalina, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, a substância P e seus receptores específicos foram encontrados nessas células glandulares³⁹.

As células da glândula lacrimal respondem também ao ácido retinóico, estimulando a secreção lacrimal. No entanto, pouco se sabe sobre sua eficácia no tratamento do olho seco, salvo nos casos de deficiência de vitamina A (xerofthalmia).

Os hormônios também exercem um papel importante no controle da secreção lacrimal (Quadro 1), sendo que os efeitos mais conhecidos são aqueles exercidos pelos hormônios sexuais e pela insulina.

Quadro 1 - Resumo dos principais efeitos hormonais sobre a composição do filme lacrimal.

ACTH	Aumento da secreção protéica
Andrógenos	Aumento do conteúdo protéico, da atividade enzimática, diminuição da inflamação e regulação da secreção lipídica
Estrógeno	Redução da secreção de muco e do volume da lágrima
GH	Aumento do peso glandular, sem efeito na secreção proteica
Glicocorticóides	Redução do volume lacrimal
Insulina	Manutenção da estrutura e função da glândula lacrimal, aumento da secreção de IgA
Prolactina	Aumento da produção lacrimal

OLHO SECO (CERATOCONJUNTIVITE SECA)

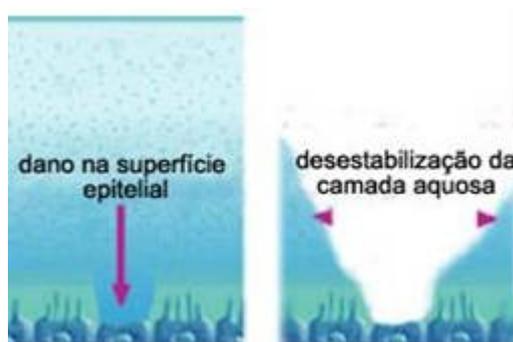
Definição e classificação

O olho seco é a manifestação clínica objetiva da baixa eficiência do filme lacrimal²¹, por deficiência de lágrima ou por evaporação excessiva. Pode ser definido como um conjunto de lacrimo-deficiências que afetam diretamente ou indiretamente a qualidade e a quantidade do filme, tornando-o ineficiente para manter a integridade da superfície ocular. Esta desordem pode causar dano à superfície ocular e sintomas de desconforto¹⁸.

Três fatores contribuem decisivamente para distribuição correta do filme lacrimal: a presença do tecido glandular, a normalidade do epitélio corneano (integridade do epitélio que recobre a superfície), o reflexo de piscar normal e a anatomia funcional da pálpebra representada pela congruência anatômica entre o globo ocular e a pálpebra²¹.

Quando a distribuição do filme lacrimal não é adequada, ou ainda, quando ocorre o desequilíbrio quantitativo entre seus constituintes, a dissipação lacrimal ocorrerá de maneira mais rápida que o normal, causando desconforto devido ao aparecimento de áreas secas na superfície ocular. Uma das causas para isso pode ser a lesão do epitélio superficial (Figura 5).

Figura 5 – Ruptura do filme lacrimal por lesão epitelial: O esquema mostra que, quando há uma lesão epitelial, a camada de mucina não se organiza localmente e a camada aquosa perde sua sustentação, rompendo-se precocemente. A exposição da superfície ocular ao ambiente pela diminuição total ou parcial na altura do filme lacrimal é responsável pelos sintomas encontrados na síndrome do olho seco.



Fonte: adaptado de MURUBE, 1997.

Fisiopatologia da síndrome do olho seco

As alterações da lágrima tornam o filme lacrimal instável, causam desequilíbrio do metabolismo ocular, com diminuição da defesa imunológica, levando a mecanismos inflamatórios compensatórios que passam a agir e perpetuar localmente a reação³⁹.

A deficiência de lágrima acaba por gerar um ambiente de hiperosmolaridade na superfície ocular, o que leva ao aparecimento de metaplasia escamosa, com diminuição da quantidade de células caliciformes da conjuntiva, o que leva, conseqüentemente, a um quadro progressivo à menor produção de muco e maior expressão de queratina³⁶.

Este quadro pode promover o aparecimento de erosões de grau variável na superfície ocular, estabelecendo-se um círculo vicioso, uma vez que as falhas do epitélio são dificilmente repostas completamente, pois a deficiência lacrimal reduz a capacidade de proliferação das células epiteliais. Em casos extremos, este quadro pode levar à úlcera de córnea, com perfuração corneal. Outras complicações são a fusão da conjuntiva tarsal à bulbar devido à fibrose conjuntival e alterações da posição da pálpebra e dos cílios, modificando as forças mecânicas localmente e a evaporação do filme lacrimal¹.

Causas da síndrome do olho seco

As causas de olho seco podem estar associadas a malformações genéticas, alterações endócrinas, nutricionais, imunológicas e neurológicas que por sua vez, podem ser potencializadas por modificações ambientais que reduzem a umidade do ar³⁹.

Doenças relacionadas ao olho seco são freqüentes e respondem por sintomas como sensação de falta de lágrima, coceira, dor, ardor, visão turva e falta de lubrificação e em casos extremos, cegueira²¹.

As causas mais comuns para o estabelecimento da síndrome do olho seco são^{33, 21}.

- a) Envelhecimento: a produção de lipídios pelas glândulas de Meibomio diminui, o que provoca a evaporação mais intensa do filme lacrimal.
- b) Mudanças hormonais: a produção de lágrimas está diminuída durante o período menstrual, na gestação e durante a menopausa, o que pode explicar a maior suscetibilidade das mulheres idosas para desenvolver a síndrome do olho seco.
- c) Doenças auto-imunes, incluindo tireoidites, artrite reumatóide, lupus e esclerose múltipla afetam negativamente a produção de lágrimas., Na síndrome de

- Sjögren, em particular, ocorre uma inflamação nas glândulas lacrimais principais, afetando a porção aquosa do filme lacrimal.
- d) Alguns tipos de medicamentos como antidepressivos, anti-histamínicos, descongestionantes nasais, sedativos, contraceptivos orais, beta-bloqueadores e diuréticos podem comprometer a produção de lágrimas.
 - e) Lentes de contato desestabilizam o filme lacrimal.
 - f) Algumas condições de saúde ocular, inclusive conjuntivite, deficiência de vitamina A, blefarite, queimaduras e traumas de face e dos olhos.
 - g) Fatores ambientais: baixas taxas de umidade do ar e temperaturas elevadas provocam maior evaporação do filme lacrimal. Da mesma forma, a exposição ao sol, vento, poeira e fumaça também causam olho seco.

Em uma série de casos ou em doenças avançadas é comum observar a sobreposição de dois ou mais mecanismos. A classificação mais usada divide o tipo de olho seco segundo seja por deficiência da fração aquosa (principalmente por menor da produção aquosa) ou por alterações evaporativas (principalmente por menor produção da fração lipídica ou por alterações palpebrais)³⁹.

Características Demográficas

A prevalência de olho seco em uma população é difícil ser estabelecida. Isso se deve a dificuldades no diagnóstico. Assim sendo, a maioria dos casos de grau 1 (com ou sem lesões superficiais reversíveis) passam despercebidos ou mal diagnosticados como doenças infecciosas ou conjuntivite alérgica; quase todos os casos de olho seco grau 3 (com lesões da superfície ocular irreversíveis) são diagnosticados, e muitos casos de grau 2 não são diagnosticados³³.

A síndrome do olho seco afeta 6% da totalidade da população japonesa e está presente em 20-25% dos pacientes que passam em consulta oftalmológica. Na Espanha, 5% da população adulta requer atenção médica por problemas relacionados a olho seco, sendo 30% da população adulta tem um grau leve da disfunção, que somente é percebido quando o paciente é submetido a situações de sobrecarga ambiental (ar condicionado, lentes de contacto, ingestão de sedativos)³³.

De modo geral, estima-se que cerca de 10% da população sofra com a doença, o que significa que, no Brasil, há cerca de 18 milhões de pessoas que necessitam de cuidados relativos à síndrome do olho seco^{32,33}.

Nos Estados Unidos, estimou-se a prevalência de olho seco em 8%, chegando até 35% na população idosa (acima de 60 anos), com gastos de mais de U\$ 100 milhões em serviços médicos e tratamentos que incluem centenas de colírios disponíveis para combater os sintomas de olho seco³².

Quadro Clínico

Os principais sintomas do olho seco são irritação ocular, sensação de areia nos olhos, hiperemia conjuntival frequente, sensação de peso nas pálpebras, fotofobia e, em alguns casos, lacrimejamento reflexo após o ardor ocular. Estes sintomas podem ser tão intensos a ponto de perturbar a realização de tarefas da vida diária³⁹.

Interessantemente, no início das crises de olho seco evidencia-se um acúmulo de muco, seja pela maior secreção para contrabalancear a diminuição das outras frações ou pela redução na sua diluição na fração aquosa. No entanto, ao longo do tempo, a quantidade de muco secretado e o número de células caliciformes diminuem na síndrome do olho seco³⁶.

Avaliação morfofisiológica da conjuntiva

Existem à disposição para uso na clínica oftalmológica alguns métodos para avaliação qualitativa e quantitativa da integridade da superfície ocular e do filme lacrimal. Os mais utilizados são:

- a) Tempo de ruptura do filme lacrimal: aplica-se uma gota de solução de fluoresceína sódica 1% na superfície ocular que será examinada com lâmpada de fenda, utilizando a luz azul de cobalto, sem tocar na pálpebra. Nestas condições a fluoresceína sódica produz intensa coloração verde fluorescente. A medida do tempo de quebra do filme lacrimal é obtida com um cronômetro que avalia o tempo entre o último piscar e o aparecimento da clareira de ausência de lágrima, como uma mancha escura, sobre a superfície ocular. Valores maiores que 10 segundos serão considerados normais. Este é um método quantitativo bastante eficaz, porém apresenta a desvantagem de ser necessária a utilização da lâmpada de fenda (que nem sempre está disponível) e alteração de propriedades do filme lacrimal pela própria fluoresceína.
- b) Coloração com Rosa Bengala: este teste fornece informação sobre a vitalidade do epitélio córneo-conjuntival, cuja integridade é essencial para a manutenção do filme lacrimal³⁵. O corante Rosa Bengala, aplicado na forma de colírio, tem a capacidade de corar de vermelho arroxeadado as células epiteliais mortas ou em processo de degeneração. Este método não avalia diretamente o lacrimejamento, mas sim a vitalidade da superfície ocular, de modo que pode ser considerado um exame complementar no diagnóstico de olho seco. Sua principal desvantagem é ser extremamente irritativo para o paciente.
- c) Teste de Schirmer: para quantificação da lágrima, utiliza tiras estéreis padronizadas de papel de filtro cortadas em tira de 5mm x 60mm. Cada tira apresenta a ponta arredondada e um entalhe lateral, a partir de onde se inicia uma escala milimétrica de 35mm. A extremidade da tira, próxima ao zero da escala é colocada no fórnix conjuntival inferior, posicionada a um terço de distância do canto lateral, sem tocar a córnea, para que não ocorra um aumento de lacrimejamento reflexo ou dor (Figura 6). O teste pode ser feito com ou sem a aplicação prévia de anestésico tópico. O paciente pode manter os olhos abertos ou fechados. Para a avaliação da secreção basal de lágrima é recomendável que o teste seja realizado com anestesia^{21, 18}. Após 5 minutos, a tira é retirada e a observa-se, pela escala milimetrada, a extensão da umidade. Valores menores que 10mm são sugestivos de olho seco. No entanto, valores muito altos (acima de 30mm) também são sugestivos de disfunção lacrimal, caracterizando a condição denominada epífora (lacrimejamento excessivo), que, neste caso, se deve à hipersecreção da glândula lacrimal e não a causas obstrutivas²¹. A desvantagem do teste de Schirmer é que seu resultado varia conforme a metodologia adotada pelo aplicador, porém tem algumas vantagens, como por exemplo, ser um método quantitativo, ser de fácil manuseio e fácil interpretação, além de ser bem aceito pelos pacientes.

Figura 6 – Teste de Schirmer: Fotografia mostrando o procedimento para o Teste de Schirmer.



Fonte: (KANSKI, 2004).

EFEITOS NOCIVOS DA FUMAÇA DO CIGARRO NO OLHO

O cigarro é a mais importante causa que pode ser prevenida de doenças e mortes prematuras²⁸.

A fumaça do cigarro é uma mistura de substâncias tóxicas. O tabaco é uma erva da família das solanáceas (*Nicotiana tabacum*); dentre as substâncias contidas na fumaça parte delas entra no organismo na forma gasosa, incluindo o monóxido de carbono, e algumas entram como partículas, como o alcatrão e a nicotina. A fumaça do cigarro também é fonte de quantidades significativas de metais pesados e minerais tóxicos como cádmio, alumínio, ferro e mercúrio⁴⁴.

A nicotina, outra das substâncias encontradas no cigarro, diminui a capacidade de circulação sanguínea, aumenta a deposição de gordura nas paredes dos vasos e sobrecarrega o coração, podendo levar ao infarto do miocárdio e ao câncer³.

Todos estes elementos tóxicos do cigarro produzem múltiplos efeitos fisiológicos adversos, provocando profundas alterações patológicas em diversos órgãos, inclusive o olho²⁷.

A fumaça do cigarro consiste de cerca de 7000 compostos químicos, incluindo partículas (por exemplo, a nicotina), gases (por exemplo, monóxido de carbono) e substâncias químicas voláteis (como o formaldeído)⁴⁹. Devido sua natureza complexa, a fumaça do cigarro pode afetar a saúde humana por diversos mecanismos. Os componentes do cigarro causam danos diretamente à saúde ou agem indiretamente diminuindo a ação de medicamentos²³ ou alterando a resposta imune com aumento de células inflamatórias, desequilíbrio das citocinas, alteração dos níveis de apoptose⁵⁰.

As partículas e os gases tóxicos presentes na fumaça do cigarro causam efeitos irritativos na conjuntiva. A nicotina e outros compostos vasoativos podem provocar vaso-espasmo levando a uma contração aguda das artérias ciliares resultando em neuropatia óptica isquêmica ou isquemia da retina. Além disso, os compostos oxidativos da fumaça do cigarro estão relacionados à patogênese de doenças oculares como a catarata e degeneração macular relacionada à idade, de maneira dose dependente²⁰.

A afecção mais comum relacionada ao fumo é a irritação ocular, uma vez que a mucosa conjuntival é altamente sensível aos gases irritantes originados pelo cigarro, levando a sensação de ardor, pontadas e sensação de corpo estranho, características do olho seco²⁴. A exposição à fumaça do cigarro ao longo tempo pode induzir alterações me-taplásicas no epitélio superficial²².

Demonstraram que fumantes tem, no mínimo, 2,2 vezes mais risco de manifestar inflamação ocular que não fumantes, em um estudo retrospectivo em 564 pacientes (e respectivos controles)²⁵. A magnitude do risco varia de acordo com a localização, sendo que menor nos casos de uveíte e maior para edema macular cistóide. Além disso, mostraram que os fumantes tem risco aumentado para inflamação bilateral quando comparados com os indivíduos que nunca fumaram e que os fumantes tem maior risco de ter acuidade visual 20/50 do que os não fumantes¹².

Outro efeito nocivo do cigarro é aumentar, em cerca de 5 vezes, o risco de haver um atraso (de até 4 semanas) na resposta ao tratamento da inflamação ocular⁵. Além disso, o intervalo de recorrência entre as crises diminui em cerca de meses quando comparado aos não-fumantes¹².

Em relação especificamente ao tema deste trabalho, há evidências de que o tabagismo possa ser responsável, pelo menos em parte, pelos sintomas associados à síndrome de olho seco^{32, 24, 27}. Este último estudo foi realizado em fumantes (de ambos os sexos) e em não fumantes, resultando em comprovação de alterações qualitativas e quantitativas do filme lacrimal nos fumantes, pelo teste de tempo de ruptura lacrimal, teste da fluoresceína e citologia de impressão. Porém, não há nenhum estudo de correlação entre a quantidade de cigarros consumida e o resultado dos testes de desempenho lacrimal. O propósito deste estudo é determinar se existe uma alteração quantitativa na produção lacrimal em indivíduos fumantes e se esta alteração é dependente da quantidade de cigarros consumida.

METODOLOGIA

Casuística

Após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Seres Humanos – UNILUS – 2010, o estudo foi conduzido entre voluntários adultos saudáveis, do sexo masculino e incluídos após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, descrevendo a natureza e os propósitos da pesquisa.

Foi estudada uma amostra não probabilística de conveniência formada por 58 indivíduos, classificados em um de quatro grupos, segundo o consumo diário de cigarros:

Grupo NF (Não fumantes): 16 participantes.

Grupo FL (Fumante leve): 13 participantes consumidores de até 10 cigarros/dia.

Grupo FM (Fumante moderado): 17 participantes consumidores de 11 a 20 cigarros/dia.

Grupo FP (Fumante Pesado): 12 participantes consumidores de mais de 21 cigarros/dia.

A divisão dos fumantes nas categorias leve, moderado e pesado, de acordo com a quantidade de cigarros consumida diariamente, baseou-se na classificação utilizada previamente no Teste validado de Fagerström¹⁶.

Critérios de inclusão

As condições para inclusão de indivíduos fumantes e não fumantes no estudo foram: ser do sexo masculino, possuir idade entre 18 anos e 59 anos.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão de pacientes para o estudo foram: envolvimento em viagens de longa distância rotineiramente devido à exposição a poluentes atmosféricos de origem veicular, realização de atividades de trabalho em ambiente com ar condicionado

constante, com exposição direta ao sol ou vento, por longo período; histórico de doenças da superfície ocular, anormalidades de pálpebra, uso de lente de contato, uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos que possam afetar a superfície ocular.

Questionário

Foi aplicado um questionário para os participantes do estudo, com perguntas direcionadas ao levantamento de um breve histórico de exposição às principais fontes de irritação ocular, além da fumaça do cigarro e também avaliação de existência de características de morbidade ocular que poderiam induzir olhos vermelhos, irritação ocular, lacrimejamento, visão embaçada, ardor, fotofobia e sensação de olho seco.

Teste de Schirmer

Uma vez que o diagnóstico de olho seco pode ser alcançado através de vários testes, optou-se pela utilização de um teste diagnóstico quantitativo, confiável para estudos comparativos desde que sempre aplicado pelo mesmo profissional e de fácil aceitação pelos pacientes^{36,37}. Assim sendo, o teste de Schirmer mostrou-se o mais adequado, por ser menos agressivo que os testes de ruptura lacrimal (BUT) e Rosa Bengala. Este último é particularmente irritativo para a mucosa conjuntival⁵.

Todos os participantes foram examinados através do teste de Schirmer, após anestesia prévia (Oxinest, Latinofarma) para avaliação do lacrimejamento basal. Com o paciente sentado em uma cadeira de exame, com iluminação indireta e com a cabeça apoiada no encosto da cadeira, foi instilada uma gota do colírio anestésico em cada olho. Após 1 a 3 minutos, o excesso de lágrimas foi retirado delicadamente, com um lenço de papel e as tiras de papel filtro padronizadas foram colocadas na junção do 1/3 médio e lateral e medial da pálpebra inferior. Tomou-se o cuidado de impedir que as tiras de papel filtro tocassem a córnea para evitar lacrimejamento reflexo e dor. Os indivíduos permaneceram relaxados e com os olhos fechados, de acordo com o protocolo³⁶. Após 5 minutos, as tiras de papel filtro foram retiradas e a quantificação da produção de lágrima foi feita pela medida da extensão úmida do papel filtro.

Tratamento Estatístico

Foram calculados os valores de tendência central (média, desvio padrão e mediana) para os resultados do lacrimejamento pelo teste de Schirmer.

A existência de uma associação entre resultado do teste de Schirmer normal ($\geq 10\text{mm}$) ou indicativo de olho seco ($<10\text{mm}$) e a quantidade de cigarros consumida, foi testada pelo Teste de independência do χ^2 , levando-se em consideração o número de indivíduos pertencentes a cada categoria⁷.

Para comparação estatística dos valores de lacrimejamento medidos pelo teste de Schirmer realizou-se a análise de variância pelo teste Kruskal-Wallis²⁶. A escolha deste teste não paramétrico deveu-se ao fato que os testes preliminares para averiguação de normalidade (Shapiro-Wilk) e homogeneidade da variância (Levene) mostraram que, embora os dados apresentassem distribuição normal ($p=0,0656$), a variância era heterogênea ($p<0,05$).

Com a aplicação do teste Kruskal-Wallis verificou-se que havia diferença entre os grupos testados. Então, aplicou-se o Método de Dunn para localizar esta diferença e investigar sua significância estatística²⁶.

Com a intenção de verificar se, além de uma simples associação, existe também uma relação de dependência entre as variáveis, de modo que o comportamento de uma altera o comportamento da outra, foram feitas análises de Regressão Linear⁷, testando a

possível dependência do lacrimejamento tanto em relação à idade como em relação à quantidade de cigarros consumida diariamente.

Para todos os testes realizados foi utilizado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Desta forma, foram considerados estatisticamente significantes os testes que apresentaram nível descritivo menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Faixa Etária

A média da idade, a idade mínima e a idade máxima dos indivíduos pertencentes a cada grupo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de média e intervalo de confiança (95%) referentes à idade dos indivíduos.

	Idade, anos (média)	Intervalo de confiança (95%)
Não fumantes	41,94	33,98 – 48,99
Fumantes Leves	41,61	34,42 – 48,79
Fumantes Moderados	43,76	37,60 – 49,91
Fumantes Pesados	46,17	36,42 – 55,91

Distribuição Categórica

O teste de Schirmer pode ser considerado categórico, ou seja, um indivíduo será classificado acima ou abaixo do limite de normalidade (≥ 10 mm umedecidos na da fita teste).

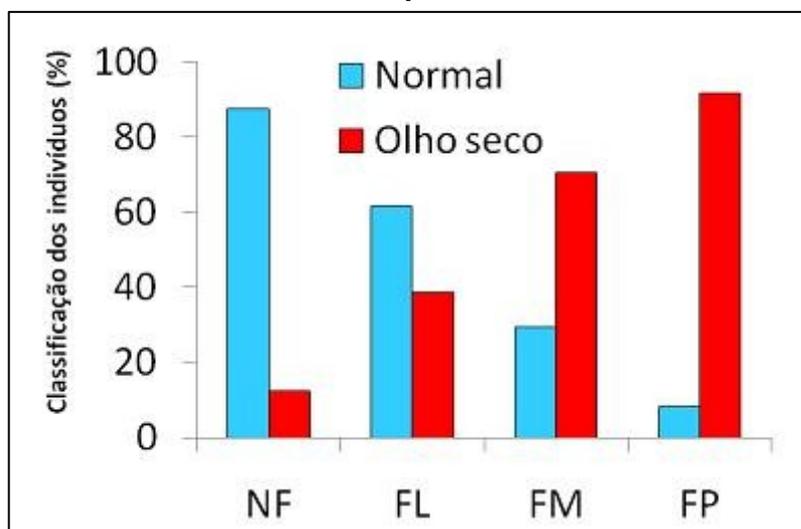
Assim sendo, os indivíduos de cada um dos grupos foram classificados como “Normais” ou “Olho seco” e foi construída uma tabela de contingência que descreveu o número de indivíduos em cada categoria e a porcentagem correspondente a este número (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição do número de indivíduos (e porcentagem) segundo o limite de normalidade do Teste de Schirmer.

Grupos	Número de Indivíduos n (%)	
	Normal	Olho seco
Não Fumante	14 (87,5)	2 (12,5)
Fumantes Leves	8 (61,5)	5 (38,5)
Fumantes Moderados	5 (29,4)	12 (70,6)
Fumantes Pesados	1 (8,3)	11 (91,7)
Total	28 (48,2)	30 (51,8)

O Gráfico 1 ilustra aumento da frequência (em porcentagens) de indivíduos com olho seco à medida que se aumenta o número de cigarros consumidos.

Grafico 1 - Distribuição da porcentagem de indivíduos segundo as categorias "Normal" e "Olho Seco" definidas pelo teste de Schirmer.



A existência de uma associação entre resultado do teste de Schirmer normal ($\geq 10\text{mm}$) ou indicativo de olho seco ($<10\text{mm}$) e a quantidade de cigarros consumida, foi testada pelo Teste de independência do χ^2 , levando-se em consideração o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. O resultado do teste indica um valor de $p = 0,0001124$. Desta forma, há uma probabilidade de apenas 0,01124% de que possuir olho seco ou normal seja independente da quantidade de cigarros nesta população, ou seja, em outras palavras, há uma probabilidade de 99,98% de que exista uma associação entre a quantidade de cigarros consumida diariamente e classificação do indivíduo como Normal ou Olho Seco pelo teste de Schirmer.

Análise Descritiva de Tendência Central

A Tabela 3 resume os resultados obtidos de média, desvio padrão e mediana para o teste de Schirmer.

Tabela 3 – Valores, em milímetros, da média, intervalo de confiança (95%) e mediana para os resultados de lacrimagem obtido pelo teste de Schirmer.

	Lacrimagem, mm		
	(média \pm desvio padrão)	Intervalo de confiança (95%)	mediana
Não fumantes	14,00	12,01 – 15,98	14,25
Fumantes Leves	11,08	8,07 – 14,06	11,0
Fumantes Moderados	7,47	5,92 – 9,05	7,5
Fumantes Pesados	5,79	4,70 – 6,87	5,25

Análise de Variância

A aplicação do teste de Shapiro-Wilk mostrou que a distribuição dos dados é normal ($p = 0,656$); no entanto, o teste de Levene mostrou que não há homogeneidade nas variâncias dos grupos amostrais ($p < 0,05$).

Desta forma, os dados foram considerados não paramétricos e a análise de variância foi feita pelo teste Kruskal-Wallis (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados descritivos do Teste de Kruskal-Wallis.

Grupo	Mediana	Quartil 25%	Quartil 75%
Não Fumantes	14,25	11,00	16,75
Fumante Leve	11,00	5,875	15,37
Fumante Moderado	7,50	4,750	10,00
Fumante Pesado	5,25	4,750	6,50

O teste de Kruskal-Wallis resultou em um valor de $p < 0,001$, de modo que pode se considerar que as diferenças entre os valores das medianas dos diversos grupos são maiores do que aquelas esperadas ao acaso. Assim sendo, existe uma diferença estatisticamente significativa.

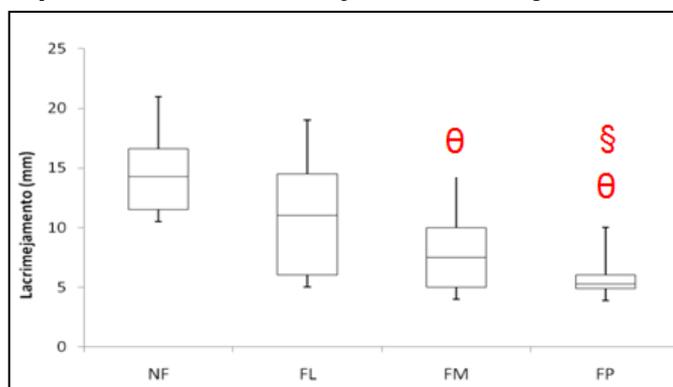
Para identificar os grupos cujas medianas diferem umas das outras, usou-se o Método de Dunn como teste de comparação múltipla. A Tabela 5 resume os resultados de significância da comparação entre as medianas dos valores do teste de Schirmer para cada grupo.

Tabela 5 – Significância estatística da comparação entre as medianas dos valores do teste de Schirmer (ns = $p > 0,05$; s = $p < 0,05$).

	Não Fumantes	Fumantes Leves	Fumantes Moderados	Fumantes Pesados
Não fumantes	-----			
Fumantes Leves	ns	-----		
Fumantes Moderados	s	ns	-----	
Fumantes Pesados	s	s	ns	-----

O Gráfico 2 corresponde a uma ilustração Box-plot da variação do lacrimejamento observado no teste de Schirmer nos diferentes grupos.

Gráfico 2 – Box-plot ilustrando a variação do lacrimejamento entre os grupos.



$\theta = p < 0,05$ quando comparado com NF; $\S = p < 0,05$ quando comparado com FL.

Regressão Linear

A análise de Regressão Linear foi aplicada com o intuito de verificar se existe uma relação de dependência entre as variáveis estudadas. A Tabela 6 mostra os valores de p obtidos pela Regressão Linear entre os resultados do teste de Schirmer tanto com relação à idade como com relação à quantidade de cigarros consumida diariamente.

Tabela 6 – Resultado do teste de regressão linear entre as variáveis.

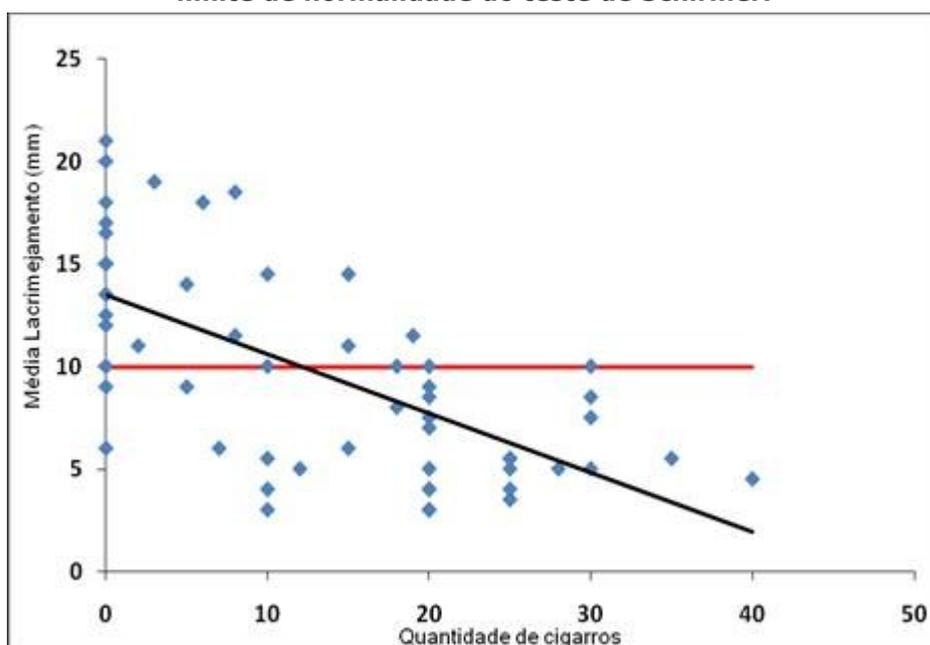
<i>Variáveis testadas</i>	<i>p</i>
Lacrimejamento X Idade	0,1836
Lacrimejamento X Quantidade de cigarros	0,000000037

Os resultados das análises de Regressão Linear mostram que:

- para esta amostra não há relação de dependência entre o lacrimejamento e a idade dos indivíduos, uma vez que p é maior que 0,05;
- há uma relação de dependência inversamente proporcional entre o aumento da quantidade de cigarros consumida diariamente e a diminuição do lacrimejamento observado no teste de Schirmer.

Esta relação pode ser representada por uma reta (Gráfico 3), descrita pela equação $y = 0,2886x + 13,485$, com um coeficiente de determinação $R^2 = 0,4208$. Desta forma, podemos supor que 42% da variação de valores de lacrimejamento devem-se à variação da quantidade de cigarros consumida.

Gráfico 3– Diagrama de dispersão entre o lacrimejamento medido pelo método de Schirmer e a quantidade de cigarros consumida; a linha horizontal vermelha corresponde ao limite de normalidade do teste de Schirmer.



Análise dos Sintomas

Os questionários foram analisados separando-se os indivíduos em sintomáticos e assintomáticos em cada grupo (Tabela 7).

Tabela 7 – Porcentagem de indivíduos sintomáticos em cada grupo.

	NF	FL	FM	FP
Sintomáticos	50	46,2	64,7	83,3

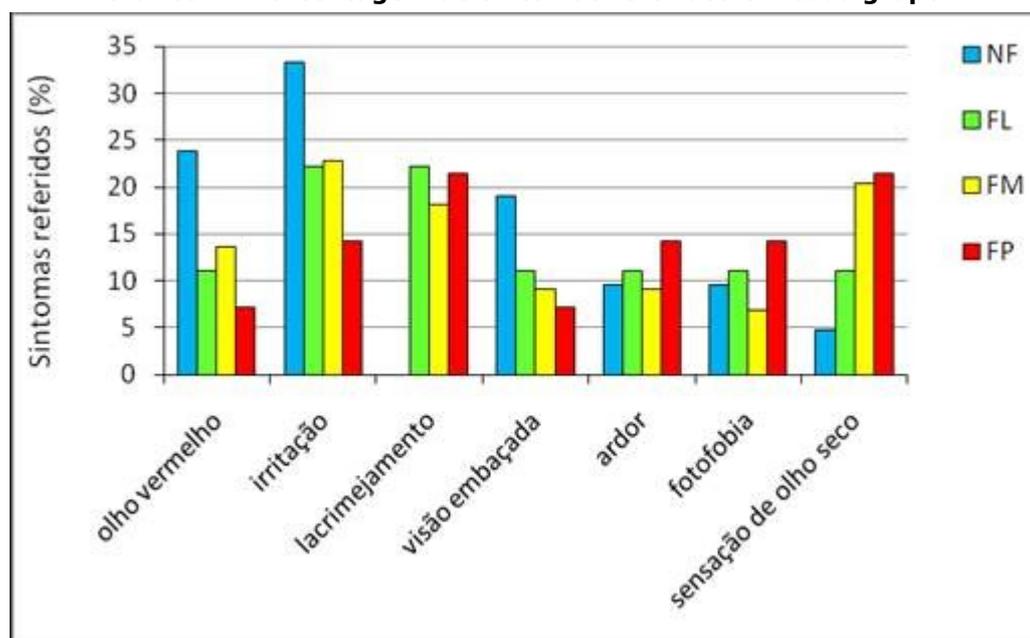
Desta forma, pode-se observar que aumento na porcentagem de indivíduos sintomáticos associa-se ao aumento de cigarros consumidos diariamente. Observa-se também que apenas metade dos indivíduos não fumantes é assintomática, mostrando que há outros fatores, além do consumo de cigarro, que são determinantes de alteração na superfície ocular e manifestação de seus sintomas.

Analisando-se os questionários dos indivíduos sintomáticos, obteve-se a porcentagem de sintomas referidos para cada grupo (Tabela 8 e Gráfico 4).

Tabela 8 – Porcentagem de sintomas declarados distribuídos segundo o grupo.

Sintomas	NF	FL	FM	FP
Olhos vermelhos	23,80	11,11	13,63	7,14
Irritação ocular	33,33	22,22	27,72	14,28
Lacrimejamento	0	22,22	18,18	21,42
Visão embaçada	19,04	11,11	9,09	7,14
Ardor	9,52	11,11	9,09	14,28
Fotofobia	9,52	11,11	6,18	14,82
Sensação de olho seco	4,76	11,11	20,45	21,42

Gráfico 4– Porcentagem de sintomas referidos em cada grupo.



Os dados mostram que nos indivíduos não fumantes os sintomas predominantes são: "olho vermelho" e "irritação ocular" que, em conjunto, constituem mais de 50% dos sintomas. Já nos indivíduos fumantes, os principais sintomas referidos são lacrimejamento e sensação de olho seco.

Outros Dados do Questionário

O questionário foi uma ferramenta importante para o levantamento de dados dos voluntários, sobre fatores que podem interferir no resultado do teste de Schirmer. Nenhum dos voluntários havia apresentado glaucoma, catarata ou descolamento de retina; nenhum havia feito uso rotineiro de colírio ou usado lentes de contato. Em relação à catarata, 31.25%, 30.76%, 35.29% e 25% dos indivíduos dos grupos não fumantes, fumantes leves, fumantes moderados e fumantes pesados, respectivamente, referiram-se à ocorrência de catarata em familiares.

A exposição à poluição ambiental de origem veicular foi estimada através das questões do questionário que perguntavam sobre o tempo diário gasto no deslocamento de casa – trabalho e vice versa assim como o tempo de exposição em vias da cidade pelas quais transitam ônibus e caminhões. Os resultados estão discriminados na Tabela 9.

Tabela 9 – Média e intervalo de confiança (95%) para tempo diário de deslocamento casa-trabalho-casa e tempo de exposição.

Grupo	Tempo de deslocamento (minutos)		Tempo de exposição (minutos)	
	Média	Interv. Conf. (95%)	Média	Interv. Conf. (95%)
Não Fumantes	76,3	57,3 - 95,3	29,1	10,1 - 48,1
Fumante Leve	87,5	64,7 - 110,3	31,0	18,3- 43,7
Fumante Moderado	73,3	31,5 - 115,1	21,8	7,0 - 36,6
Fumante Pesado	84,3	64,8 - 103,8	28,2	13,0- 43,4

Tanto para o tempo gasto em trânsito como para o tempo decorrido em vias de tráfego de veículos pesados, a aplicação dos testes de Shapiro-Wilk e Levene mostrou que a distribuição dos dados é normal ($p > 0,05$) e que há homogeneidade nas variâncias ($p > 0,05$). Portanto, os dados foram considerados paramétricos e com o teste ANOVA verificou-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a estes parâmetros ($p = 0,12$, para tempo de trânsito e $p = 0,42$ para tempo de exposição).

Um dado interessante é que entre os fumantes pesados apenas 2 deles (16,66%) se referiram a restrição do fumo no trabalho, enquanto que para os outros grupos ocorreram mais casos de restrição (61,53% e 52,94% entre os fumantes leves e moderados, respectivamente).

Nenhum dos indivíduos usava carvão para cocção dos alimentos ou estavam expostos constantemente ao ar condicionado em casa ou no ambiente de trabalho, sendo que a exposição máxima ao ar condicionado referida foi de 3 horas diárias, em ambientes comerciais, como lojas, bares e restaurantes.

DISCUSSÃO

Não há dúvidas que o olho seco é uma doença séria que pode reduzir significativamente a qualidade de vida de uma pessoa. Apesar do aumento de informações sobre

os fatores patogênicos da síndrome do olho seco, a literatura ainda ressen-te-se da falta de padronização de testes e critérios diagnósticos e de classificação clara dos diferentes estados da doença. Outro fator controverso é o papel subjetivo dos sintomas contribuindo para o diagnóstico da doença⁴.

Durante o desenvolvimento deste trabalho, optou-se pela aplicação do teste de Schirmer após o uso de colírio anestésico evitando assim que um possível estímulo irritativo ou doloroso pudesse vir a alterar o lacrimejamento do indivíduo testado. Além disso, a facilidade de aplicação do teste Schirmer e a existência de critérios bem definidos para sua interpretação conferem uma grande potencial de reprodutibilidade ao estudo.

Um dos cuidados importantes que foi tomado neste estudo refere-se à exclusão de mulheres da amostra para evitar adicionar variáveis de confusão, pois as mulheres têm maior tendência de desenvolver olho seco devido a mudanças hormonais causadas pelo ciclo menstrual, gestação, o uso de contraceptivos orais e menopausa⁴⁷. No entanto, estudos futuros podem se beneficiar com a inclusão das mulheres, desde que tenham um universo amostral maior e um detalhamento do questionário que permita identificar dados de sua condição hormonal no momento da realização do exame ocular.

Outra consideração que se deve fazer em relação à amostra é que se trata de uma amostragem não probabilística¹⁰, o que é uma limitação deste estudo. No caso, não havia uma população que cumprisse todos os critérios de exclusão com tamanho suficiente disponível para que fosse feito o sorteio dos participantes. Isto foi particularmente verdade, no caso do grupo de fumantes pesados, pois havia limitações de tempo e "pessoas" necessários para a realização de uma pesquisa com amostragem probabilística. Assim sendo, a amostra utilizada neste estudo é uma amostra não probabilística de conveniência, tendo sido tomados os elementos mais disponíveis no momento.

Um resultado interessante é que não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa na média do lacrimejamento entre não fumantes e fumadores de até 10 cigarros por dia, o que leva à suposição que nos fumantes leves a exposição não foi suficiente, por si só, para alterar de maneira importante a produção lacrimal, uma vez que esta se apresentou, na média, normal pelos padrões vigentes. No entanto, é de se notar que para este grupo a média do lacrimejamento estava muito próxima do limite (11,08).

Para os grupos de fumantes moderados e pesados, as médias de Schirmer resultaram abaixo da normalidade, ainda que tenham sido encontradas variações individuais, com alguns participantes destes grupos apresentando resultado normal no teste de Schirmer.

O objetivo deste trabalho foi não apenas investigar se existe associação entre duas variáveis quantitativas X (quantidade de cigarros consumida) e Y (valores no teste de Schirmer), mas também verificar uma provável relação de causa e efeito entre variáveis. Desejamos saber se Y "depende" de X. A regressão linear foi usada basicamente com duas finalidades: de previsão (prever o valor de Y a partir do valor de X) e estimar o quanto X influencia ou modifica Y.

Os resultados obtidos pelo do teste de Regressão Linear foram fundamentais para responder a questão chave deste trabalho de pesquisa, mostrando uma relação de dependência do baixo desempenho no teste de Schirmer e a quantidade de cigarros consumida diariamente.

O diagrama de dispersão mostrou que à medida que aumenta a quantidade de cigarros consumida ocorre a diminuição dos valores de Schirmer. Esta relação pode ser descrita razoavelmente por uma reta. Se não houve relação linear entre cigarro e lágrima qual seria a probabilidade de pontos selecionados ao acaso resultarem em uma reta tão diferente da horizontal quanto aquela encontrada neste trabalho? Este o valor que p indica. Portanto, no caso, a probabilidade de que esta reta tenha sido gerada ao acaso é menor que 0,001%, mostrando então que, de fato, os valores de Schirmer são inversamente proporcionais à quantidade de cigarros consumida.

Uma limitação deste trabalho foi a impossibilidade de dosar-se realmente a quantidade de nicotina (ou de outra componente do cigarro) que seria realmente consumida pelos participantes. Assim sendo, a classificação foi feita em base à quantidade de cigarros consumida declarada pelo indivíduo. As categorias utilizadas foram as mesmas propostas pelo Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica¹⁶.

Desde o início, havia uma preocupação de que a variação de idade dos indivíduos pudesse comprometer os resultados, pois há um consenso na literatura científica de que o lacrimejamento diminui nos indivíduos de maior faixa etária, de modo que a maioria das pessoas com mais de 65 anos experimentam algum sintoma de olho seco. Para evitar acrescentar esta variável de confusão, limitou-se a idade máxima dos participantes a 59 anos. Mesmo assim, realizou-se o teste de regressão para a variável idade mostrando que, para a nossa amostra, esta não se correlacionou com os valores de lacrimejamento medidos pelo Schirmer. Assim sendo, a idade dos participantes não interferiu nos resultados obtidos.

Durante o desenvolvimento do trabalho, a aplicação do questionário mostrou-se muito importante para levantar questões relativas à exposição a poluentes ambientais e ao ar condicionado de maneira mais detalhada. Foi também interessante perceber que grande parte dos indivíduos do grupo de fumantes pesados não estava submetida a nenhuma restrição de fumar durante o trabalho, o que pode sugerir que, talvez, a proibição do fumo no ambiente ocupacional se associa a um menor consumo de cigarros.

A investigação sobre o tempo de exposição diária dos indivíduos a poluentes ambientais de origem veicular nas vias de circulação de ônibus e caminhões foi importante, pois sabe-se que a incidência de olho seco é maior em populações expostas a níveis maiores de poluição atmosférica^{15,42,36,37,8}. A análise dos dados obtidos revelou que não houve diferenças na exposição entre os grupos, levando à conclusão que este fator não foi relevante para as diferenças observadas entre os grupos no teste de Schirmer.

O questionário revelou ainda que 50% dos indivíduos não fumantes se queixaram de desconforto ocular, mesmo aqueles que apresentaram normalidade para o teste de Schirmer. Esta aparente incongruência pode ser explicada pelo fato de que atualmente todos os indivíduos estão expostos a níveis elevados de contaminantes ambientais nas cidades de médio e grande portes, o que acarreta uma série de sintomas, como coceira, ardor, sensação de falta de lubrificação³⁶. Estes são sintomas de agressão ao tecido ocular e não são exclusivos da síndrome do olho seco. Assim sendo, nas condições atuais da vida urbana, é de se esperar que os indivíduos se refiram a estes sintomas mesmo apresentando a secreção lacrimal normal.

A análise dos sintomas nos fumantes leves, moderados e pesados mostra que a quantidade de indivíduos sintomáticos aumentou progressivamente em cada grupo, chegando a cerca de 83% indivíduos sintomáticos no grupo de fumadores de mais de 20 cigarros ao dia.

É interessante observar ainda que olho vermelho e irritação ocular foram os principais sintomas referidos para o grupo não-fumantes, enquanto que para o grupo fumante pesado, o lacrimejamento e a sensação de olho seco foram os principais sintomas.

Assim sendo, observou-se aqui um aparente paradoxo, pois fumantes pesados, com diagnóstico de olho seco pelo teste de Schirmer queixaram-se frequentemente de lacrimejamento excessivo (epífora). Isto é ser explicado pelo fato que, nestes indivíduos pode estar ocorrendo estímulo excessivo para uma produção reflexa de lágrima. Isto ocorre quando a produção basal de lágrima basal é deficiente, levando a superfície do olho a lesar-se facilmente e, então, lágrimas reflexas são produzidas como mecanismo compensatório. No entanto, devido às microlesões na superfície celular, a camada mucosa não se prende eficientemente e, por consequência, não há estabilidade do filme lacrimal que termina por colapsar-se, causando a sensação de lacrimejamento excessivo²¹.

Por outro lado, a prevalência de sintomas como lacrimejamento e sensação de olho seco, indica que a investigação destes dois sintomas é importante na pesquisa de olho seco na população de fumantes de mais de 10 cigarros ao dia.

Os resultados mostram que os limites de quantidade de cigarros consumidos nas categorias que foram utilizadas para a caracterização dos grupos foram adequadas, havendo realmente uma diferença no comportamento fisiológico ocular entre fumar até 10 cigarros por dia ou mais que 20 cigarros ao dia.

Várias teorias podem explicar a conexão entre o fumo e a doença ocular. 1) o hábito de fumar pode agir debilitando o sistema imunológico; 2) os componentes da fumaça do cigarro diretamente podem causar doenças; 3) a fumaça pode promover agressão direta irritando a superfície ocular; 4) as co-morbidades associadas ao fumo predisõem a outras doenças, inclusive oculares¹².

Sabe-se que a integridade da camada lipídica é essencial para a manutenção da estabilidade lacrimal. Um estudo com homens e mulheres fumantes constatou que o tabagismo tem um efeito na deterioração da camada lipídica do filme lacrimal. Este fenômeno pode ser atribuído às temperaturas mais elevadas da fumaça do cigarro que afetam negativamente as moléculas lipídicas². Talvez seja este o mecanismo que explique o baixo desempenho no teste de Schirmer observado no nosso estudo. Pode-se ainda levantar a hipótese que o lacrimejamento excessivo referido pelos fumantes pesados ocorra pelo fato de que o filme lacrimal, desestabilizado pela ação da temperatura da fumaça na camada lipídica, escorra pela face mais freqüentemente.

No caso do tabagismo há dois mecanismos que podem estar na base dos efeitos adversos à superfície ocular. No primeiro deles, consideram-se os componentes particulados da fumaça como poluentes atmosféricos aos quais o indivíduo fumante está exposto. O segundo mecanismo considera os componentes gasosos da fumaça do cigarro aspirada. Porém, seja pelo material particulado ou pela fração gasosa (ou por ambos), as alterações inflamatórias crônicas no tecido pulmonar levariam a um estresse oxidativo sistêmico⁶. De fato, sabe-se que tanto a fase gasosa como a fase do alcatrão do tabaco contém substâncias oxidantes que expõem os fumantes a uma carga enorme de radicais livres. Estes radicais livres tem potencial para causar danos à distância nas glândulas lacrimais diretamente ou no mecanismo de controle da secreção lacrimal³⁸.

Considerando o cigarro como agente poluidor, os achados do presente estudo estão de acordo com aqueles da literatura em relação à maior frequência de olho seco nos indivíduos expostos à poluição atmosférica^{15,36,37,8}.

Especificamente, estudando a população da Baixada Santista⁸, demonstrou que os moradores de Cubatão e Santos (expostos a níveis maiores de poluição atmosférica de origem industrial, veicular e portuária) apresentam riscos significativamente maiores de alterações da superfície ocular do que os moradores de Praia Grande, testando o desempenho do filme lacrimal pelos testes de tempo de ruptura do filme lacrimal, Schirmer e citologia de impressão da conjuntiva.

Estes dois mecanismos de ação da fumaça do cigarro não são excludentes entre si e podem ter agido sinergicamente para provocar o dano à superfície ocular que foi detectado neste estudo.

É de se ressaltar que foi observada uma variação substancial nas respostas a níveis similares de fumaça de cigarro. Este achado sugere que alguns indivíduos têm graus maiores de susceptibilidade aos agentes tóxicos da fumaça do cigarro. O presente estudo não foi concebido para explorar este ponto, mas seria interessante investigar em estudos futuros, se a mucosa ocular pode ser um local adequado para se estudar os determinantes (genéticos ou epigenéticos) da susceptibilidade das mucosas ao tabaco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação do teste de Schirmer com anestesia mostrou-se adequada para a quantificação do lacrimejamento basal. Para investigar a presença de síndrome do olho seco não basta realizar o levantamento de sintomas referidos pelo paciente, sendo necessário realizar testes qualitativos diretos, como o teste de Schirmer.

O tabagismo é capaz de aumentar o risco para olho seco na população e existe uma relação de dependência inversamente proporcional entre o aumento da quantidade de cigarros consumida diariamente e a diminuição do lacrimejamento. O hábito de fumar mais de 10 cigarros ao dia aumenta o risco para ocorrência de sintomas como lacrimejamento excessivo e sensação de olho seco.

REFERÊNCIAS

1. AGUILAR, A. J. Ojo seco: manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 1999.
2. ALTINORS, D. D.; AKÇA, S.; AKOVA, Y. A.; BILEZIKÇI, B.; GOTO, E; DOGRU, M.; TSUBOTA, K. Smoking Associated With Damage to the Lipid Layer of the Ocular Surface. *American Journal of Ophthalmology* 141: 1016-1021, 2006.
3. ARGACHA, J. F.; FONTAINE, D.; ADAMOPOULOS, D. A.; JOSE, A.; VAN DE BORNE, P.; FONTAINE, J.; BERKENBOOM, G. Acute effect of sidestream cigarette smoke extract on vascular endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 52: 262-7, 2008.
4. BREWITT, H.; SISTANI, F. Dry Eye Disease: The Scale of the Problem. *Survey of Ophthalmology* 45: S199-S202, 2001.
5. BRON AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 45: 221-6, 2001.
6. BROOK, R. D; BROOK, J. R; RAJAGOPALAN, S. Air pollution: the "Heart" of the problem. *Curr Hypertens Rep.* 5: 32-39, 2003.
7. BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. Estatística Básica, 6ª edição. Saraiva Editora, São Paulo, 2010.
8. CID-PARENTE, W. Contribuição da poluição atmosférica para alteração da morfofisiologia da superfície conjuntival em moradores da Baixada Santista. Dissertação de Mestrado, Centro Universitário Lusíada, Santos. 2010.
9. DIVER, P. J.; LEMP, M. A. Meibomius Gland Dysfunction. *Surv Ophthalmol.* 40: 343-367, 1996
10. FREITAS, H.; OLIVEIRA, M.; SACCOL, A. Z; MOSCAROLA, J. O Método de Pesquisa. *Revista de Administração da USP* 35: 105-112, 2000.
11. FULLARD, R. J. Identification of proteins in small tear volumes with and without size exclusion HPLC fractionation. *Curr. Eye Res.* 7: 163-179, 1988.
12. GALOR, A.; FEUER, W.; KEMPEN, J.H. et al. Adverse effects of smoking on patients with ocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 94:848-853, 2010.
13. GACHON, A. M.; RICHARD, J.; DASTUGUE, B. Human tears: normal protein pattern and individual protein determinations in adults. *Curr. Eye Res* 2: 301-308, 1982.

14. GREINER, J. V.; GLONEK, T.; KORB, D. R.; BOOTH, R.; LEAHY, C. D. Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic Res* 28: 44-49, 1996.
15. GUPTA, S.K.; GUPTA, V.; JOSHI, S.; TANDON, R. Subclinically dry eyes in urban Delhi: an impact of air pollution? *Ophthalmologica* 216:368-71, 2002.
16. HALTY, L. S; HÜTTNER, M.D.; OLIVEIRA-NETO, I. C.; SANTOS, V. A.; MARTINS, G. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. *Jornal de Pneumologia* 28:180-186, 2002.
17. HAY, E.M.; THOMAS, E.; PAL, B.; HAJEER, A.; CHAMBERS, H.; SILMAN, A.J. Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 57: 20-4, 1998.
18. HIDA, R. Y.; MASCARO, V. L. D.; HÖFLING-LIMA, A. L.; GOTO, E.; TSUBOTA, K.; GOMES, J. A. P. Métodos diagnósticos. In: GOMES, J. A. P.; ALVES, M. R. (Ed.) *Superfície ocular*. Rio de Janeiro (RJ): Cultura Médica, 2006.
19. KAERCHER, T.; BRON, A. Classification and diagnosis of dry eye. *J.Dev Ophthalmol.*;41:36-53, 2008.
20. KAISER, H. J.; SCHOETZAU, A.; FLAMMER, J. Blood flow velocity in the extraocular vessels in chronic smokers. *Br J Ophthalmol* 81: 133-135, 1997.
21. KANSKI, J. J. *Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistemática*, 5ª. edição Elsevier, 2004.
22. KJAERGAARD, S. K.; PEDERSEN, O. F. Dust exposure, eye redness, eye cytology and mucous membrane irritation in a tobacco industry. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 519-525, 1989.
23. KROON LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*.64:1917-1921, 2007.
24. LEE, A.J.; LEE, J.; SAW, S.M. et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 86:1347-1351, 2002.
25. LIN, P.; LOH, A.R.; MARGOLIS, T. P.; ACHARYA, N. R. Cigarette smoking as a risk factor for uveitis. *Ophthalmology* 117:585-590, 2010.
26. MAGALHÃES, M. N.; PEDROSO DE LIMA, A. C. *Noções de Probabilidade e Estatística*, 7a. Edição, EDUSP, São Paulo, 2010.
27. MATSUMOTO, Y; DOGRU, M.; GOTO, E.; SASAKI, Y.; INOUE, H.; SAITO, I.; SHIMAZAKI, J.; TSUBOTA, K. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye* 22: 961-968, 2008.
28. MELTZER, E.O. Prevalence, economic, and medical of tobacco smoking. *Ann Allergy* 73:381-391, 1994.
29. MCCULLEY, J. P.; SHINE, W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 95, 79-88, 1997.
30. MCCULLEY, J. P.; SHINE, W. E. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 438: 319-326, 1998.

31. MCCULLEY, J. P.; SHINE, W. E. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp. Eye. Res*: 78, 361-365, 2004.
32. MOSS, S. E.; KLEIN, R.; KLEIN, B. E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 118: 1264-1268, 2000.
33. MURUBE, J. *Ojo Seco*. Tecnimedia Editorial S.L., Quito, 1997.
34. NAGYOVA, B; TIFFANY JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 19: 4-11, 1999.
35. NORN, M.S.. Rose Bengal. In: NORN, MS (ed). *External Eye. Methods of Examination*. Scriptor, Copenhagen.pp. 60-64, 1983.
36. NOVAES, P.; SALDIVA, P. H., KARA-JOSÉ, N.; MACCHIONE, M.; MATSUDA, M.; RACCA, L.; BERRA, A. Ambient levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. *Environ Health Perspect*.115(12):1753-6, 2007.
37. NOVAES, P.; SALDIVA P. H.; MATSUDA, M.; MACCHIONE, M.; RANGEL, M. P.; KARA-JOSÉ, N.; BERRA, A. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. *Environ Res*. 110(4):372-4, 2010.
38. PRYOR WA. Cigarette smoke and the involvement of free radical reactions in chemical carcinogenesis. *Br J Cancer*; 55: S19-S23, 1987.
39. ROCHA, E.; ROCHA, F.; KARA-JOSE Jr, N.; AGUILAR, A. J. Olho seco. . In: GOMES, J. A. P.; ALVES, M. R. (Ed.) *Superfície ocular*, Cultura Médica, Rio de Janeiro (RJ), 2006.
40. SACK, R. A; BEATON, A.; SATHE, S.; MORRIS, C.; WILLCOX, M.; BOGART, B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res*. 19: 649-68, 2000.
41. SACK, R. A.; TAN, K. O.; TAN, A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 33: 626-40, 1992.
42. SAXENA, R.; SRIVASTAVA, S.; TRIVEDI, D.; ANAND, E.; JOSHI, S; KUMAR, S. impact of environmental pollution on the eye. *Acta Ophthalmol. Scand*. 81: 491-494, 2003.
43. SCHINDLER, H. Planar lipid-protein membranes: strategies of formation and of detecting dependencies of ion transport functions on membrane conditions. *Methods Enzymol* 171: 225-253, 1989.
44. SHIN, H. J.; SOHN, H. O.; HAN, J. H.; PARK, C. H.; LEE, H. S.; LEE, D. W.; HWANG, K. J.; HYUN, H. C. Effect of cigarette filters on the chemical composition and in vitro biological activity of cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 47:192-7, 2009.
45. SOMERHARJU, P.; VIRTANEN, J. A.; CHENG, K. H. Lateral organisation of membrane lipids: the superlattice view. *Biochim. Biophys. Acta* 1440, 32-48,1999.
46. TSENG S. C.; TSUBOTA K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol.*; 124:825-835, 1997.
47. YAO, W., DAVIDSON, R.S.; DURAIRAJ, V.D.; GELSTON, C.D. Dry eye syndrome: an update in office management. *Am J Med*. 124(11):1016-8, 2011.

48. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta GA, 2004.
49. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The changing cigarette. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease – a report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. pp. 13–26. Atlanta, GA.
50. ZEIDLER R, ALBERMANN K, LANG S. Nicotine and apoptosis. *Apoptosis* 12:1927–1943, 2007.