

Júlia Weise Antonelli

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES OCULARES EM PACIENTES
COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM COMPARAÇÃO
A POPULAÇÃO GERAL

Júlia Weise Antonelli
Curitiba, março de 2015

Júlia Weise Antonelli

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES OCULARES EM PACIENTES
COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM COMPARAÇÃO
A POPULAÇÃO GERAL

Trabalho de Conclusão de Curso
Curso de Pós Graduação e especialização em Oftalmologia
Universidade Federal do Paraná
Orientadora: Dra Ana Tereza Ramos Moreira

Curitiba, março de 2015

RESUMO:

Introdução:

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são um dos fatores predisponentes ao desenvolvimento de alterações oculares, sendo olho seco a mais prevalente e as uveítes a de maior impacto e repercussão ao aparelho visual. Olho seco é uma doença multifatorial, crônica, caracterizada pela pouca quantidade ou má qualidade da lágrima. Estudos estimam que a prevalência de olho seco na população mundial pode chegar a até e é, sem dúvida alguma, uma das condições mais frequentemente encontradas na prática oftalmológica.

Objetivos

Descrever os principais achados oftalmológicos encontrados em portadores de Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa e comparar esses achados com a prevalência na população geral.

Métodos

Foram examinados 171 pacientes, sendo 91 deles portadores de DII e 80 pacientes sem a doença gastrointestinal, escolhidos aleatoriamente no ambulatório de oftalmologia do Hospital de Clínicas do Paraná. Realizaram-se os testes de acuidade visual, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia. O teste do Qui-Quadrado foi aplicado aos usuários de azatioprina e/ou derivados do 5-ASA (ácido 5-aminossalicílico) para avaliar se há associação dessas medicações com olho seco.

Resultados

Olho seco foi o achado mais prevalente entre os portadores de DII totalizando cinquenta e dois pacientes (57%) contra vinte e dois (27,5%)

da população geral. Sendo que não houve associação entre olho seco e o uso de medicações para tratamento da DII.

Conclusões

Olho seco foi o achado oftalmológico mais encontrado em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal e não teve relação com as medicações utilizadas. Na população geral o achado oftalmológico mais prevalente foi o erro refracional.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal, população geral, olho seco, manifestações oculares.

INTRODUÇÃO:

Olho seco é uma doença multifatorial, crônica, caracterizada pela pouca quantidade ou má qualidade da lágrima, causando sintomas de desconforto e alterações visuais com potencial de dano à superfície ocular. Estudos estimam que a prevalência de olho seco na população mundial pode chegar a até 40%; olho seco ou ceratoconjuntivite sicca é, sem dúvida alguma, uma das condições mais frequentemente encontradas na prática oftalmológica. A história do paciente auxilia no diagnóstico, visto que, o olho seco é observado com uma alta prevalência em diversas doenças autoimunes, reumatológicas e inflamatórias.

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma enfermidade crônica, de etiologia desconhecida, que inclui a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) ⁽¹⁻⁶⁾. Acomete mais comumente o intestino ^(1,2,6) podendo, em até um terço dos casos, cursar com manifestações extra-intestinais – olho, pele, fígado, articulações e outras ^(2,3,6). O envolvimento ocular foi descrito em 4-10% dos casos ⁽⁴⁻⁷⁾. Complicações oftalmológicas são infrequentes, entretanto podem associar-se a significativa morbidade, incluindo cegueira ⁽⁶⁾. As queixas oftalmológicas desses pacientes são frequentemente inespecíficas, resultando, por esta razão, em subdiagnóstico ⁽⁶⁾. Estudo realizado por Huang et al, avaliou o nível de conscientização e conhecimento dos pacientes com diagnóstico confirmado de DII acerca das manifestações extra-intestinais e suas complicações. Foram avaliados duzentos e vinte e nove pacientes, e observou-se que apenas 47% deles tinham conhecimento sobre a possibilidade de acometimento ocular decorrente da DII ⁽³⁾. Raramente as manifestações oculares precedem o

diagnóstico de DII ^(4,7), sendo as de etiologia inflamatória as mais comumente relatadas ^(2,5).

As manifestações oftalmológicas classicamente descritas são esclerite, episclerite e uveíte ^(3,7,8). Entretanto, levantamentos epidemiológicos mais recentes demonstram um predomínio de lesões inespecíficas, como olho seco ^(2,4,8). Como contribuição ao conhecimento das características clínicas das DII no Brasil, este estudo descreve os achados oftalmológicos em 91 pacientes portadores de DC ou RCU.

O grupo controle de comparação aos pacientes portadores de DII totalizam 80 paciente escolhidos aleatoriamente sem DII atendidos no ambulatório de oftalmologia do Hospital de Clínicas do Paraná, o qual foram avaliadas as mesmas alterações oculares. Esses pacientes escolhidos de forma aleatória vieram até o ambulatório por procura por uma consulta oftalmológica de rotina, encaminhados do posto de saúde de sua cidade.

MATERIAL E MÉTODOS:

Estudo prospectivo, descritivo, realizado com os pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa, em acompanhamento no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital de Clínicas – HC/UFPR, somados e comparados ao grupo controle de oitenta pacientes que frequentaram o Ambulatório geral de Oftalmologia do mesmo Hospital e que não possuíam DII, no período de Abril a Dezembro de 2013. Pacientes foram selecionados pelo setor de gastroenterologia e oftalmologia do Hospital supracitado. Todos eles de acordo com a pesquisa através do termo de consentimento informado. O critério de inclusão foi ser portador de DII versus população em geral que procurou o ambulatório de oftalmologia do HCPR e que aceitou participar do estudo. Daqueles que concordaram em participar do estudo e que tinham DII foram registrados os medicamentos em uso para tratamento da doença intestinal.

Dentre os 600 pacientes que frequentam o ambulatório de gastroenterologia, 91 aceitaram participar do estudo, sendo 59 portadores de DC e 32 com RCU e outros 80 pacientes selecionados aleatoriamente no ambulatório de oftalmologia. Todos eles realizaram os testes de acuidade visual, lâmpada de fenda, tonometria e fundoscopia, sempre realizados pelos mesmos equipamentos e pela mesma médica oftalmologista, a fim de reduzir a possibilidade de erro por interpretações ambíguas. O teste de acuidade visual foi realizado com projetor Zeiss. No exame de lâmpada de fenda foi realizada a biomicroscopia na avaliação de ceratopatias e olho seco. O método para avaliação de olho seco foi o BUT - “break up time” - no qual é instilado colírio de fluoresceína nos olhos e avaliado na lâmpada de fenda com filtro azul a quebra do filme lacrimal. Foi então considerado

como diagnóstico de olho seco os pacientes que apresentaram um tempo de quebra do filme lacrimal menor do que 10 segundos.

A tonometria foi realizada com tonômetro de Goldman, e para o exame de fundo de olho, utilizou-se tropicamida para dilatação ocular e oftalmoscopia binocular indireta com scapens.

Aos pacientes com alterações no exame oftalmológico, foi instituído tratamento adequado e seguimento ambulatorial.

Além do exame oftalmológico foi aplicado o teste do Qui-Quadrado foi aplicado àqueles pacientes com DII e que estavam em uso de azatioprina e/ou derivados do 5-ASA no intuito de analisar se há associação dessas medicações com olho seco e coletados dados sociodemográficos dos pacientes como idade e raça.

RESULTADOS:

A avaliação oftalmológica foi feita em 91 pacientes com DII, 59 com DC e 32 com RCU; e 80 pacientes sem DII (população geral). Dos 91 pacientes, 43% são do sexo masculino, e 57% do sexo feminino, e dos 80 pacientes sem DII, 71% são mulheres. Há um predomínio de pacientes brancos no estudo, totalizando 80,7%, seguido de pardos: 9,94%, negros: 8,77%, e asiáticos: 0,58%.

O tempo médio de doença dos pacientes com DC foi de 10 anos. No que concerne à RCU, o tempo médio de doença foi de 9 anos.

	CROHN	RCU	POPULAÇÃO GERAL
<i>Média de Idade (anos)</i>	45,59 (22-86)	43,9 (17-76)	48,5 (15 – 82)
<i>Tempo médio de doença (anos)</i>	10,67 (3 meses-33 anos)	9,078 (6 meses – 22 anos)	———
<i>Etnia:</i>			
Branco	50	26	62
Negros	4	1	10
Pardos	5	4	8
Asiáticos	0	1	0
<i>Sexo:</i>			
Masculino	30	9	23
Feminino	29	23	57

Tabela 1: Características dos pacientes do estudo

Quanto às medicações, verificou-se que 35,5% dos casos de Crohn (vinte e um pacientes) utilizavam-se de monoterapia com Azatioprina.

A segunda droga mais usada como monoterapia foi o biológico Infiximabe, com sete doentes, perfazendo um total de 12,5%.

Avaliando as medicações utilizadas em terapia combinada para a DC, observou-se que em treze pacientes (22%) utilizou-se concomitantemente Azatioprina e Infiximabe.

Em três casos (5%) dos pacientes com DII, não estava sendo utilizada nenhuma medicação.

Entre os doentes com RCU, as drogas mais utilizadas foram os derivados do 5-ASA, Mesalazina ou Sulfassalazina, perfazendo um total de vinte e três pacientes (71,8%), sendo que destes, três usavam derivados do 5-ASA associados a outra medicação. Quatro pacientes (12%) estavam em uso de Azatioprina, sendo que destes, metade fazia uso de terapia combinada. Em 13,7% (4 pacientes) verificou-se que não estava sendo administrada nenhuma medicação.

Dentre os achados oftalmológicos, o mais encontrado foi olho seco – em cinquenta e dois pacientes com DII(57%), sendo 38 dentre os 59 portadores de DC e 14 dentre os 32 portadores de RCU contra vinte e dois (27,5%) dos pacientes sem DII. A tabela 2 demonstra os principais achados oftalmológicos encontrados neste estudo. Incluiu-se aqui os pacientes com ceratoconjuntivite sicca e ceratopatia sicca, uma vez que estas patologias são decorrentes de olho seco. Nesta tabela observamos que o dado mais prevalente na população geral foi de erro refracional totalizando trinta pacientes (37,5%), seguida de catarata (31,25%) e olho seco (27,5%). Entre todos os pacientes examinados 33 deles tiveram o exame oftalmológico normal, sendo 22 pacientes com DII e 11 do grupo controle.

ACHADOS OFTALMOLÓGICOS	CROHN + RCU	POPULAÇÃO GERAL
Normal	22	11
Olho seco	52	22
Alterações de Uveíte Antiga	02	00
Catarata	04	25
Erro de refração	25	30
Ceratopatia sicca	08	05
Glaucoma	01	01
Cicatriz coriorretinite	02	02
Ceratoconjuntivite sicca	03	03
Tortuosidade vascular	01	00

Tabela 2: Manifestações oftalmológicas em portadores de DII x população geral

Não houve predominância por sexo, tempo de doença ou faixa etária.

Olho Seco	Crohn	População geral
Masculino/Feminino	18/34	25/55
Média de idade (anos)	48,26	60
Etnia	Branco(n=40)	Branco(n=65)

Tabela 3: DII, população geral e olho seco: Análise dos dados

A tabela 4 ilustra as medicações utilizadas pelos pacientes com diagnóstico de olho seco. Observou-se que 42% dos doentes com Crohn utilizavam azatioprina, sendo que destes, 34% usavam esta medicação isoladamente e os demais, associadas à prednisona. Dos pacientes com RCU, 71% estavam em uso de derivados do 5-ASA, sendo que o uso isolado deste fármaco configurou 57% e em dois casos, havia associação deste com azatioprina. Comparando-se com toda amostra, mantém-se a proporção, pois são estes os medicamentos mais utilizados,

conforme mostra a tabela 4. De acordo com a análise estatística, não há associação entre olho seco e o uso de 5-ASA ($p=0,1567$) ou azatioprina ($p=0,4312$).

	CROHN + OS	RCU + OS
<i>Medicações em uso:</i>		
5-ASA	2	8
PDN	1	1
AZA	13	0
IFX	4	1
MTX	1	0
IFX+AZA	9	0
5-ASA+IFX	1	0
AZA+5-ASA	0	2
IFX+MTX	1	0
5-ASA+IFX+MTX	1	0
NENHUMA	2	2
PDN+AZA	3	0
Total	38	14

Tabela4: Medicamentos utilizados pelos pacientes com DII diagnosticados com olho seco (OS):
 Medicações em uso: Monoterapia e terapia combinada. SSZ= Sulfassalazina; MSL= Mesalazina;
 PDN= Prednisona; AZA= Azatioprina; ADA= Adalimumabe; IFX= Infliximab; MTX= Metotrexate

DISCUSSÃO:

A literatura apresenta variações em relação a prevalência de olho seco na população mundial, encontrando aproximadamente 40% nos estudos da soblec e conforme Gonçalves de Lima, a prevalência deste achado na população normal varia de 8 a 20% ^[11]. Desta forma este estudo vai de encontro as variações totalizando uma prevalência de 27,5% de olho seco entre os pacientes que frequentaram o ambulatório de oftalmologia e não apresentavam doença inflamatória intestinal.

Os sintomas mais comuns são: irritação, ardência ocular, sensação de corpo estranho, coceira, dificuldade para ficar em lugares com ar condicionado, aflição da luz e flutuação da visão principalmente no fim do dia.

Encontramos na literatura também que o fator doença inflamatória, assim como doenças autoimune e reumatológicas apresentam uma grande incidência de olho seco e ceratopatias associadas.

Apesar de a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa serem doenças com envolvimento predominantemente de trato gastrointestinal, estão descritas as manifestações extra-intestinais, sendo as oculares de grande importância clínica.

As complicações oftalmológicas podem ser subdivididas em primárias, secundárias e coincidentes. As primárias são aquelas relacionadas ao aumento da atividade da DII. Pode afetar os segmentos anterior e posterior do bulbo ocular e o conteúdo orbitário. Tendem a entrar em remissão com o uso de corticóides ou ressecção cirúrgica. As secundárias resultam de complicações como a má absorção ou o uso de medicações como catarata induzida pelo uso de corticoide, e as

coincidentes não apresentam relação causal, por exemplo, conjuntivite [1,4,8].

As alterações patológicas na composição da lágrima resultam de disfunção da Unidade Funcional Lacrimal (LFU: Lacrimal Functional Unity), a qual consiste de um sistema integrado que inclui as glândulas lacrimais, a superfície ocular (córnea, conjuntiva e glândulas meibomianas), as pálpebras e os nervos sensoriais e motores que as integram. A LFU mantém a superfície ocular saudável através do funcionamento adequado do filme lacrimal, que confere proteção, lubrificação e ambiente adequado para renovação de células epiteliais da córnea⁽¹⁸⁻²⁰⁾; responde a influências ambientais, endocrinológicas e hormonais

Raramente, as complicações oftalmológicas precedem o diagnóstico de DII [4,5]. Os achados classicamente descritos são esclerite, episclerite e uveíte [3,7]. Estima-se que em 10% dos pacientes com DII haja algumas dessas patologias oculares. Complicações decorrentes da terapêutica, como catarata por uso de corticóide, também são relatadas [2,4]. Segundo Felekis e Yilmaz, episclerite pode ocorrer em até 29% dos pacientes com DII, podendo ser usado como indicador de atividade da doença [4,5]. Há relatos na literatura de que uveíte pode estar presente em até 17% dos portadores de DII [4].

Segundo Katsanos, os achados oftalmológicos na DII, quando referenciados de centros terciários de pesquisa, podem ter uma prevalência significativamente maior, ao serem avaliados adequadamente por oftalmologista [9].

Cury, ao estudar população do centro-oeste brasileiro, avaliou manifestações oculares em 88 pacientes com DII e as comparou a um grupo controle de 24 pessoas. Observou que em 59% dos casos havia atividade da doença. Ademais, a manifestação ocular mais encontrada

em tal estudo, assim como descrito em nosso trabalho, foi olho seco: dos pacientes analisados, 43% pertenciam ao grupo de DII e 12% ao grupo controle ^[3]. Olho seco não teve relação com uso de corticoterapia ou azatioprina, bem como idade ou sexo. Entretanto, apresentou forte associação com o uso de 5-ASA em doses acima de 3g/dia, o que não se confirmou no presente estudo ^[3] (p= 0.1567).

De acordo com Cury, alterações oftalmológicas tipicamente relatadas como associadas à DII – uveíte, episclerite e mesmo catarata – foram encontradas em uma baixa frequência (menor que 2%) ^[33], da mesma forma dos pacientes do sul do Brasil (2% dos casos), com frequência muito menor do que aquela descrita por Faruque, em torno de 17 % com uveíte e 18% com esclerite ^[15].

Yilmaz cita, em seu trabalho realizado em hospital oftalmológico da Turquia, índices de 5% para uveíte e catarata e 3,4% para esclerite ^[5]. Este, ao estudar uma população de 116 pessoas com DII, vinte com DC e 96 com RCU, observou que 60% e 22% dos pacientes com Crohn e Retocolite, respectivamente, tinham acometimento ocular ^[5]. Os achados mais comuns foram conjuntivite e blefarite, seguidos por catarata e episclerite ^[5]. Ardizzone cita, em sua publicação, que uveíte teria uma maior correlação com RCU, enquanto episclerite seria mais comumente encontrada em pacientes com DC ^[10].

Nosso estudo não registrou nenhum caso de episclerite. Tal qual o estudo realizado por Cury, este trabalho mostrou uma baixa prevalência de uveíte na população examinada, 2 casos dentre os 91 estudados, sendo um portador de Crohn e o outro, de Retocolite.

A alteração oftalmológica mais encontrada neste trabalho foi olho seco, presente em 57% (52 pacientes) da totalidade da população avaliada. Diversos trabalhos mais recentemente publicados demonstram também uma maior prevalência deste achado. Cury e Felekis citam esta

patologia em seus artigos com uma prevalência de 42% e 22% respectivamente, quando comparados aos grupos controles, 12% e 11%, respectivamente ^[3,4]. Estudo francês detectou entre seus doentes de DII, uma prevalência de olho seco de 43% ^[8].

Entretanto, vários estudos contestam essas associações, pois a relação entre atividade da doença e manifestação ocular é variável ^[2,12].

Em nosso estudo, dentre todos os casos, três com DC cursavam com doença grave (CDAI maior que 450), sendo que em um deles, o exame oftalmológico estava normal. Os outros dois apresentavam sequela de uveíte anterior e olho seco. Entre os doentes com RCU, um tinha atividade grave e três, doença moderada, de acordo com Truelove Witts, e em nenhum destes casos houve doença ocular associada.

Por outro lado ao compararmos esses dados com achados oftalmológicos numa triagem aleatória em pacientes frequentadores do ambulatório de oftalmologia encontramos vinte e dois pacientes (27,5%) com olho seco, de encontro com dados da literatura que acham uma prevalência de até 40% na população mundial. ¹⁶ Nesses pacientes o achado mais significativo foi de erro refracional seguindo de catarata e então olho seco. Isso deve-se provavelmente a um viés populacional, já que os pacientes inclusos na população geral eram oriundos de um ambulatório de oftalmologia.

Diante do exposto, pode-se inferir que não houve associação significativa entre a gravidade da doença intestinal e as manifestações oftalmológicas. E que, olho seco pode ter uma prevalência semelhante numa população com ou sem a doença inflamatória intestinal.

CONCLUSÃO:

A manifestação ocular mais prevalente dentre os portadores de doença inflamatória intestinal neste estudo foi Olho Seco, totalizando 57% dos casos (52 pacientes). As manifestações oculares classicamente descritas na doença inflamatória intestinal foram observadas em frequência extremamente baixa. Já os pacientes sem a DII tiveram maior prevalência de Erro Refracional (37,5%) seguido de Catarata (31,25%). Em 23% dos casos (21 pacientes) o exame foi normal nos controles 13,75%.

Olho seco não teve relação com as medicações utilizadas, bem como idade, sexo ou grau de atividade em uma população de pacientes com DII. Neste estudo não houve diferença significativa de olho seco entre pacientes com DII comparado a pacientes sem a doença.

A manifestação ocular mais prevalente num ambulatório de oftalmologia em pacientes aleatórios sem DII é de erro refracional (37,5%).

REFERÊNCIAS:

1. Cardozo WS, Sobrado CW. Doença Inflamatória Intestinal. 2012; 8:91-95. 1ª Edição. Ed Manole, SP.
2. Cury DB, Moss AC. Ocular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1393-1396.
3. Huang V, Mishra R, Thanabalan R, Nguyen GC. Patient awareness of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: e318-e324.
4. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trokos N, Theopistos V, Christodolou D, Asproudis I, Tsianos EV. Spectrum and Frequency of Ophthalmologic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Single-Center Study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 29-34.
5. Ylmaz Safiye, Aydemir E, maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1027-1030.
6. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:135-139.
7. Paroli MP, Spinucci G, Bruscolini A, La Cava M, Abbica I. Uveitis preceding Crohn's disease by 8 years. *Int Ophthalmol* 2011; 31:413-415.
8. Cloché V, Buisson A, Tréchet F, Batta B, Locatelli A, Favel C *et al*. Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 2013; 45:195-199.
9. Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7:683-693.
10. Ardizzone S, Puttini SP, Cassinotti A, Porro BG. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40:253-259.
11. Gonçalves de Lima CGM, Siqueira GB, Cardoso IH, Sant'Anna AEB, Osaki MH. Avaliação do olho seco no pré e pós operatório de blefaroplastia. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69 (2): 227-32.
12. Serrato AR, Garcia DM, León MAG, Herrera MJV, Jiménez JV, Lafuente FC, Ordoñez MAG. Ptosis palpebral: manifestación ocular inusual de la enfermedad de Crohn. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88 (8): 323-326.
13. Lanna CCD, Ferrari MLA, Rocha SL, Nascimento E, Carvalho MAP, Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian

- patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008; 27:503-509.
14. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and Erythema Nodosum in Inflammatory Bowel Disease: Clinical Features and the Role of HLA Genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-718.
 15. Faruque D, Ghanchi MS, FRCO phth , Bjorn J, Rembacken MRCP. Inflammatory Bowel Disease. *Survey of Ophthalmology* 2003;48:663-676.
 16. Soblec, sociedade brasileira de lente de contato.
 17. Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf.* 2007;5(2):65-204.
 18. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309-15.
 19. Stern ME, Gao J, Siemarko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):409-16. Review.
 20. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq. Bras. Oftalmol.* Vol73 no.2 São Paulo Mar./Apr.2010.

