

Superfície ocular e hepatite C

Ocular surface and hepatitis C

RACHEL LOPES RODRIGUES GOMES¹, JÚNIA CABRAL MARQUES², MARCOS BOTTENE VILA ALBERS², ROBERTO MITIAKI ENDO³, PAULO ELIAS CORREA DANTAS², SÉRGIO FELBERG²

RESUMO

Objetivos: Avaliar os resultados dos testes utilizados para o diagnóstico de olho seco em portadores do vírus da hepatite C, e verificar se há relação entre a duração conhecida da doença e a intensidade das alterações da superfície ocular.

Métodos: Foram avaliados 25 pacientes portadores do vírus da hepatite C não tratados e 29 indivíduos com testes sorológicos negativos para hepatite C. Nos dois grupos, foi realizada a mesma sequência de exames: biomicroscopia, teste de cristalização da lágrima, tempo de ruptura do filme lacrimal, avaliação da córnea com fluoresceína, teste de Schirmer I, avaliação da córnea e conjuntiva com corante rosa bengala e estesiometria da córnea. Os pacientes também foram questionados com relação ao tempo conhecido de infecção pelo vírus da hepatite C.

Resultados: O grupo com hepatite C apresentou valor menor que o encontrado nos indivíduos sem hepatite C, no teste de Schirmer I tanto para o olho direito ($p=0,0162$) como esquerdo ($p=0,0265$). Para o tempo de ruptura do filme lacrimal verificou-se média inferior no grupo com hepatite C nos dois olhos; porém, a diferença apresentou significância estatística apenas no olho esquerdo ($p=0,0007$), não sendo detectada diferença no olho direito ($p=0,0793$). Com relação ao dano presente na superfície ocular, verificado pela pontuação no teste de coloração com rosa bengala, observou-se média superior no grupo com hepatite, tanto no olho direito ($p=0,0008$) como esquerdo ($p=0,0034$). Os valores obtidos na medida da sensibilidade corneal dos pacientes infectados evidenciaram que a sensibilidade da córnea encontra-se alterada em comparação com a do grupo controle. O teste de cristalização do filme lacrimal não demonstrou diferenças entre ambos os grupos. Não houve correlação entre tempo de infecção pelo vírus e intensidade das alterações.

Conclusões: Os resultados indicam que a hepatite C é causa de olho seco. Os mecanismos fisiopatológicos não são conhecidos, mas isso deve servir de alerta para cuidados terapêuticos oculares e futuras pesquisas para elucidar a síndrome seca na hepatite C e suas relações com síndrome de Sjögren.

Descritores: Hepatite C; Síndromes de olho seco; Córnea; Ceratite

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the outcomes of the tests used for dry eye diagnosis in patients with hepatitis C virus, and to verify if there is any relationship between the duration of illness and intensity of ocular surface changes.

Methods: 25 patients with hepatitis C virus without treatment, and 29 patients with negative serologic tests for hepatitis C virus were selected. Biomicroscopy, tear film crystallization test, tear film break-up time, evaluation of the corneal staining with 1% fluorescein sodium, Schirmer I test, ocular surface staining with 1% rose bengal and esthesiometry were performed in both groups.

Results: In the Schirmer I test, the group of patients with hepatitis C displayed lower values in both eyes (OR $p=0.0162$; OS $p=0.0265$). For the tear film break-up time, there was a lower score in the group with hepatitis C, but it was statistically significant only in the left eye ($p=0.0007$). Regarding the ocular surface damage, the rose bengal staining test showed a higher average in the hepatitis group in both eyes (right $p=0.0008$; left $p=0.0034$). There was a difference in the average esthesiometry between the groups, being the average lower in infected patients (OR $p=0.0006$; OS $p=0.0015$). There was no linear association between time of hepatitis C infection and intensity observed in dry eye tests.

Conclusions: Hepatitis C virus infection causes dry eye. Further researches are necessary to establish the physiopathology and the relationship with Sjögren syndrome.

Keywords: Hepatitis C; Dry eye syndromes; Cornea; Keratitis

INTRODUÇÃO

O filme lacrimal desempenha diversas funções essenciais à homeostase da superfície ocular ao fornecer oxigênio para a córnea e a conjuntiva, promover a renovação celular e remover *debris*, produtos do metabolismo celular e micro-organismos, além de outras partículas da superfície dos olhos. Também regulariza o epitélio da córnea, sendo portanto, importante interface refrativa⁽¹⁾.

Dentre as diversas doenças que afetam o segmento anterior do olho, uma das mais prevalentes na prática clínica é o olho seco⁽²⁻³⁾.

Esta condição pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos seus portadores e também oferecer risco potencial à integridade anatômica ocular nos casos mais graves.

O diagnóstico do olho seco é estabelecido pela combinação da presença de sintomas de ressecamento ocular associados aos valores anormais encontrados nos testes clínicos, tais como: avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL), teste de Schirmer tipo I e coloração da superfície com corantes vitais (rosa bengala e fluoresceína). Embora existam outros testes utilizados para o diagnóstico (osmolaridade do filme lacrimal, medida da concentração de

Submitted for publication: May 12, 2010

Accepted for publication: December 19, 2010

Study carried out at the Departamento de Oftalmologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SCMSp - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Physician, Setor de Catarata, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SCMSp - São Paulo (SP), Brasil.

² Physician, Setor Córnea e Doenças Externas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SCMSp - São Paulo (SP), Brasil.

³ Physician, Setor Estrabismo, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SCMSp - São Paulo (SP), Brasil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: R.L.R.Gomes, None; J.C.Marques, None; M.B.V.Albers, None; R.M.Endo, None; P.E.C.Dantas, None; S.Felberg, None.

Correspondence address: Rachel Lopes Rodrigues Gomes. Av. República do Líbano, 611 - São Paulo - SP - 04501-000 - Brazil - E-mail: rachelgnery@hotmail.com

Editorial Note: After completing the confidential analysis of the manuscript, ABO discloses, with their agreement, the names Drs. André Okanobo and Paulo Pierre Filho as reviewers. We thank their efforts and expertise in participating in this process.

proteínas no filme, interferometria, evaporimetria, dentre outros), são pouco úteis na prática diária, em função do alto custo e da falta de praticidade⁽⁴⁻⁶⁾.

Alguns vírus apresentam especial tropismo para as glândulas exócrinas, como o Epstein-Barr, o citomegalovírus e o vírus da imunodeficiência adquirida. Recentemente, foram relatados na literatura científica casos de pacientes portadores de hepatites virais, principalmente as causadas pelo vírus tipo C, associadas ao quadro de olho seco⁽⁷⁻⁹⁾. A incidência da associação entre olho seco e infecção pelo vírus C da hepatite, encontrada na literatura, varia entre 10 e 25%⁽⁷⁻⁹⁾.

Não há consenso, até o momento, sobre o mecanismo patológico do quadro de olho seco nos pacientes portadores de hepatite C. Alguns autores defendem a hipótese de tratar-se de reação imunológica, ocasionada por partículas virais distantes da glândula lacrimal, provocando capilarite linfocitária e lesão do tecido glandular pelo depósito de autoanticorpos⁽⁸⁻⁹⁾. Por outro lado, outros pesquisadores demonstraram a capacidade do vírus da hepatite C de infectar e replicar-se nas glândulas exócrinas, causando lesão direta⁽¹⁰⁾.

Este trabalho teve como objetivos avaliar os resultados dos testes utilizados para o diagnóstico de olho seco em portadores do vírus da hepatite C não tratados, e verificar se há relação entre a duração conhecida da doença e a intensidade das alterações da superfície ocular.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado entre os meses de janeiro e agosto de 2008. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de São Paulo sob o número 492/07.

O GRUPO DE ESTUDO

Critérios de inclusão: testes sorológicos positivos para o vírus da hepatite C; maioridade legal; no caso dos usuários de lentes de contato, não tê-las utilizado no período mínimo de sete dias antes das avaliações; assinatura do termo de consentimento livre após esclarecimento feito pelos pesquisadores.

Critérios de exclusão: testes sorológicos negativos para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV); doenças oculares prévias que acometem a produção ou drenagem lacrimal; uso de medicação ocular há menos de sete dias da avaliação; períodos de gestação ou amamentação.

O GRUPO CONTROLE

Critérios de inclusão: testes sorológicos negativos para o vírus da hepatite C; ausência de queixas relacionadas às doenças da superfície ocular; maioridade legal; no caso dos usuários de lentes de contato, não tê-las utilizado no período mínimo de sete dias antes da avaliação; assinatura do termo de consentimento livre após esclarecimento feito pelos pesquisadores.

Critérios de exclusão: testes sorológicos positivos para o vírus HIV; uso de medicação ocular há menos de sete dias da avaliação; períodos de gestação ou amamentação.

Foram selecionados, de acordo com os critérios mencionados, 25 pacientes portadores de hepatite C e 29 sem a doença. No grupo de estudo, 8 pacientes eram do sexo masculino, e 17 do sexo feminino, e a média de idade 49,7 anos (desvio padrão= $\pm 11,6$). No grupo controle, 7 pacientes eram do sexo masculino e 22 do sexo feminino e a média de idade foi 36,8 anos (desvio padrão= $\pm 9,5$). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à idade ($p < 0,0001$). Não houve diferença entre os grupos com relação ao sexo ($p = 0,5201$). Nenhum dos pacientes estava recebendo tratamento para hepatite C no momento da avaliação.

SEQUÊNCIA DOS EXAMES

Todos os pacientes de ambos os grupos foram avaliados de acordo com a seguinte sequência:

Biomicroscopia

Teste da cristalização do filme lacrimal: foi coletada amostra de quantidade variável de lágrima do fundo de saco conjuntival do olho direito de todos os pacientes, individualmente. Uma gota da lágrima coletada foi depositada na superfície de uma lâmina de vidro, no centro de um círculo delimitado previamente. Após dez minutos, as lâminas foram analisadas por microscopia de luz polarizada. Todas as amostras foram fotografadas e classificadas por examinador sem identificação da amostra, utilizando-se o sistema proposto por Rolando⁽⁵⁾. De acordo com esta classificação, a amostra de lágrima de cada paciente recebeu do examinador uma nota que variou de I a IV. O padrão I é o que está mais frequentemente associado aos pacientes sem doenças da superfície ocular e o padrão IV está mais relacionado a alterações intensas da superfície.

Tempo de ruptura do filme lacrimal: realizado em ambos os olhos, dez minutos após o exame anterior.

Avaliação da superfície corneal com coloração de fluoresceína sódica 1%: os olhos foram avaliados quanto à presença de lesões corneais que coravam com a tintura de fluoresceína. Foram classificadas em dois grupos: ausência ou presença de ceratite superficial.

Teste de Schirmer I: realizado em ambos os olhos, sem uso de anestésico tópico.

Avaliação da superfície ocular com coloração de Rosa Bengala

1%: realizada trinta minutos após o teste de Schirmer I. Foi aplicada na conjuntiva bulbar superior de cada olho uma microgota de corante Rosa Bengala 1% (Ophthalmos[®]) com auxílio de tubo capilar de plástico. Em seguida, os pacientes foram avaliados na lâmpada de fenda com iluminação e filtro de luz anérita. Cada olho recebeu uma pontuação de 0 a 9, baseada na soma da graduação da coloração da conjuntiva lateral, córnea e conjuntiva medial, de acordo com a classificação proposta por van Bijsterveld, sendo 0 ausência de comprometimento da superfície e 9 o dano máximo⁽¹¹⁾.

Estesiometria: avaliada pelo dispositivo concebido por Cochet e Bonnet⁽¹²⁾. Foi realizada em ambos os olhos de todos os pacientes pelo mesmo pesquisador, num dia diferente dos demais exames.

Os pacientes também foram questionados com relação ao tempo conhecido de infecção pelo vírus da hepatite C, considerando-se a data da primeira sorologia.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis numéricas, foram obtidas medidas-resumo (média, mínimo, máximo, percentis e desvio padrão). Para comparar as médias, foi utilizado o teste t de Student. Para verificar associação linear entre variáveis contínuas, foram obtidas correlações de Pearson, exceto para o teste com Rosa Bengala, sendo utilizada a correlação de Spearman. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas. Para verificar associação entre essas variáveis, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher. Para todos os testes estatísticos, foi considerado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Ao exame biomicroscópico, detectou-se doenças da superfície ocular em pelo menos um dos olhos em 88% dos pacientes infectados pelo VHC e em 69% dos pacientes não infectados. A maioria apresentava blefarite posterior de leve intensidade.

O gráfico 1 mostra a distribuição da porcentagem de pacientes com padrão I e II agrupados e III e IV agrupados, nos dois grupos.

Para o tempo de ruptura do filme lacrimal, verificou-se média inferior no grupo com hepatite C nos dois olhos, porém a diferença apresentou significância estatística apenas no olho esquerdo ($p = 0,0007$), não sendo detectada diferença no olho direito ($p = 0,0793$) (Gráfico 2).

A tabela 1 apresenta a distribuição dos resultados encontrados no teste de coloração corneal com fluoresceína.

Na tabela 2 estão demonstradas as médias obtidas no teste de Schirmer I em ambos os grupos.

Com relação ao dano presente na superfície ocular, verificado pela pontuação obtida no teste de coloração com Rosa Bengala (Tabela 3), observou-se média superior no grupo com hepatite, tanto no olho direito ($p=0,0008$) como no esquerdo ($p=0,0034$).

De acordo com a tabela 4, verificou-se diferença nas médias da estesiometria entre os grupos com e sem hepatite C, sendo a média inferior nos pacientes infectados, tanto no olho direito ($p=0,0006$) como no esquerdo ($p=0,0015$).

O tempo conhecido de infecção pelo VHC foi de 59,8 meses em média (desvio padrão= $\pm 49,2$). Não foi verificada associação linear entre tempo conhecido da doença e intensidade das variáveis observadas nos testes de olho seco.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados neste estudo, principalmente os valores anormais obtidos no teste de Schirmer I, evidenciam que os portadores do VHC apresentam redução da produção de lágrima em comparação com a da população normal, caracterizando-se desta forma o quadro de olho seco "aquoso-deficiente". Diversos

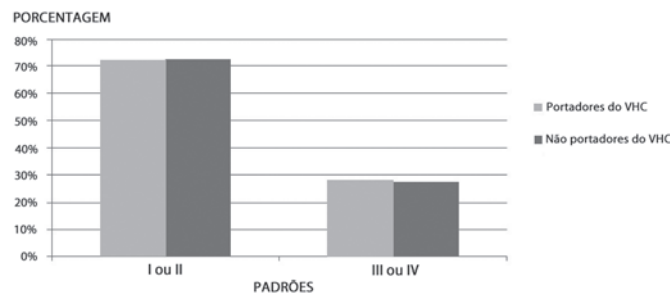
autores já haviam reportado em casos isolados ou em séries de casos, a presença de alterações da superfície ocular nesses indivíduos. Verbaan et al.⁽¹³⁾, examinando 21 indivíduos infectados pelo VHC, encontraram redução da produção lacrimal em 57%. Já Siagris et al.⁽¹⁴⁾ observaram valores obtidos no teste de Schirmer I diminuído em 34,4% de um total de 93 indivíduos infectados e Jacobi et al.⁽¹⁵⁾ verificaram diminuição da produção lacrimal, medida pelo teste de Jones (que avalia a produção lacrimal de maneira semelhante ao teste de Schirmer), em 50% dos pacientes com hepatite C estudados.

Os mecanismos patogênicos envolvidos na diminuição da produção de lágrima nestes pacientes ainda não são completamente conhecidos. Diversas teorias foram sugeridas, dentre elas a destruição direta dos ácinos glandulares causada pelo processo inflamatório originado tanto pela presença do vírus na glândula lacrimal como, também, pelo depósito de imunocomplexos oriundos da disfunção do sistema imune desencadeada por partículas virais extraglandulares^(7,10,13,16). No entanto, outro mecanismo possivelmente relacionado à redução da produção lacrimal nos pacientes com sorologia positiva para o VHC e que ainda não havia sido observado é a redução da sensibilidade da córnea. Os valores obtidos na estesiometria dos pacientes infectados neste trabalho evidenciaram de forma clara que a sensibilidade da córnea encontra-se alterada em comparação com a do grupo controle, prejudicando desta forma o arco sensitivo mediado pelo nervo trigêmeo, responsável principalmente pelo lacrimejamento reflexo⁽¹⁷⁾. Essa redução da sensibilidade corneal pode ser explicada pelas alterações crônicas da superfície ocular.

Podemos observar que os pacientes positivos para o VHC apresentaram alterações da superfície evidenciadas pelo corante Rosa Bengala, diferentemente do grupo controle. Esta tintura tem a capacidade de corar regiões formadas por células epiteliais vivas, porém em sofrimento, sem a proteção oferecida pelo filme lacrimal, diferentemente do corante fluoresceína que cora apenas espaços celulares formados por células mortas. Talvez seja esta a explicação para o fato de não termos verificado diferença entre os grupos controle e de portadores do VHC quando avaliados pelo corante de fluoresceína. O conjunto de pacientes infectados selecionados neste estudo encontrava-se possivelmente em determinado estágio da doença, de modo a apresentarem sofrimento tecidual, verificado pelo corante Rosa Bengala, mas não morte celular.

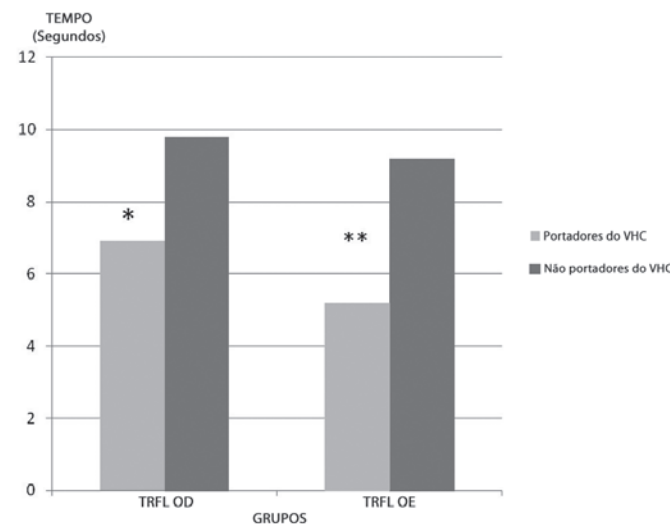
O teste de cristalização do filme lacrimal não demonstrou diferenças entre ambos os grupos, classificados predominantemente como graus I e II. Embora seja ainda controversa a natureza dos cristais responsáveis pela formação dos mosaicos com aspecto de samambaia, grande parte dos autores acredita que o componente mucínico do filme lacrimal seja o principal envolvido^(5,18). Apesar da classificação proposta por Rolando para avaliação dos padrões encontrados no teste de cristalização do filme lacrimal apresentar certo grau de subjetividade, estudo realizado por Felberg et al. mostrou boa reprodutibilidade entre examinadores independentes⁽¹⁹⁾.

A observação da evolução dos quadros de olho seco ocasionados primariamente pela redução do componente aquoso, como na síndrome de Sjögren, demonstrou que a disfunção da camada de mucina ocorre invariavelmente após anos de evolução da doença, quando os pacientes passam a apresentar também instabilidade e evaporação precoce do filme, com valores anormais observados no teste do tempo de ruptura do filme lacrimal. Os pacientes positivos para o VHC deste estudo apresentaram valores médios do TRFL, tanto para o olho direito quanto para o esquerdo, inferiores aos verificados no grupo controle, evidenciando a rápida evaporação do filme lacrimal, embora apenas neste último tenha sido verificada significância estatística. Esses achados, associados aos encontrados nos testes de Schirmer I e de cristalização, podem indicar uma fase de transição, em que embora ainda predomine a deficiência



VHC= vírus da hepatite C

Gráfico 1. Porcentagens de pacientes com padrão I ou II e III ou IV no teste de cristalização nos grupos com e sem hepatite C.



TRFL= tempo de ruptura do filme lacrimal; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; VHC= vírus da hepatite C; *= $p=0,0793$; **= $p=0,0007$

Gráfico 2. Médias obtidas no tempo de ruptura do filme lacrimal em ambos os grupos de estudo.

Tabela 1. Distribuição dos resultados no teste de fluoresceína nos grupos com e sem hepatite C

Variáveis	Grupo				Total	
	Hepatite C		Sem hepatite C		N	%
	N	%	N	%		
Fluoresceína - OD	25	100,0	29	100,0	54	100,0
Ceratite punctata	2	8,0	2	6,9	4	7,4
Sem ceratite	23	92,0	27	93,1	50	92,6
Teste Exato de Fisher (p=1,0000)						
Fluoresceína - OE	25	100,0	29	100,0	54	100,0
Ceratite punctata	4	16,0	3	10,3	7	13,0
Sem ceratite	21	84,0	26	89,7	47	87,0
Teste Exato de Fisher (p=0,6915)						

OD= olho direito; OE= olho esquerdo

Tabela 2. Medidas obtidas pelo teste de Schirmer I, nos grupos com e sem hepatite C

Grupo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Percentis			N
					25	50	75	
Schirmer I OD (mm)								
Com hepatite C	15,6	11,5	1,0	36,0	5,5	13,0	23,5	25
Sem hepatite C	23,6	11,8	4,0	35,0	11,0	27,0	35,0	29
t=-2,49 (p=0,0162)								
Schirmer I OE (mm)								
Com hepatite C	13,2	10,9	1,0	35,0	4,5	9,0	19,5	25
Sem hepatite C	20,1	11,2	1,0	35,0	11,0	21,0	30,5	29
t=-2,28 (p=0,0265)								

OD= olho direito; OE= olho esquerdo; mm= milímetros

Tabela 3. Medidas-resumo da pontuação no teste rosa bengala nos grupos com e sem hepatite C

Grupo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Percentis			N
					25	50	75	
Rosa bengala OD								
Com hepatite C	1,3	1,4	0,0	5,0	0,0	1,0	2,0	25
Sem hepatite C	0,2	0,5	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	29
t=3,72 (p=0,0008)								
Rosa bengala OE								
Com hepatite C	1,1	1,3	0,0	4,0	0,0	1,0	1,5	25
Sem hepatite C	0,2	0,8	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	29
t=3,07 (p=0,0034)								

OD= olho direito; OE= olho esquerdo

Tabela 4. Medidas-resumo da estesiometria nos dois grupos

Grupo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Percentis			N
					25	50	75	
Estesiometria OD								
Hepatite C	5,1	0,9	3,0	6,0	4,5	5,5	6,0	25
Sem hepatite C	5,9	0,4	4,5	6,0	6,0	6,0	6,0	29
t=-3,81 (p=0,0006)								
Estesiometria OE								
Hepatite C	4,9	1,4	1,0	6,0	4,5	5,5	6,0	25
Sem hepatite C	5,9	0,3	4,5	6,0	6,0	6,0	6,0	29
t=-3,53 (p=0,0015)								

OD= olho direito; OE= olho esquerdo

aquosa do filme lacrimal, possivelmente este grupo de pacientes passará, assim como ocorre com os portadores da síndrome de Sjögren, a apresentar mecanismo misto, com olho seco evaporativo associado ao aquoso-deficiente.

A relação linear entre o tempo decorrido da infecção e a intensidade do dano ocular, embora pareça evidente, não foi verificada neste estudo. Porém, diversos motivos podem ter colaborado para que esta relação não fosse estabelecida neste trabalho, dentre eles a diferença entre o tempo real de infecção e o momento em que o paciente descobriu ser portador do VHC, além do tamanho reduzido da amostra.

O grupo controle apresentou mesma distribuição em relação ao grupo de estudo com relação ao sexo, com predominância do sexo feminino, mas houve diferença entre as médias das idades ($p < 0,0001$). Apesar dessa diferença, ainda hoje considera-se incerto se a dinâmica do filme lacrimal varia em função da idade na população normal⁽²⁰⁾. Mathers et al. mostraram correlação entre idade e evaporação, volume, drenagem e osmolaridade da lágrima⁽²¹⁾, mas essa relação não foi encontrada por Craig⁽²²⁾ e em outros artigos de renovação⁽²³⁾ e evaporação da lágrima^(6,24) e em trabalhos que estudaram a função da camada lipídica⁽²⁵⁾.

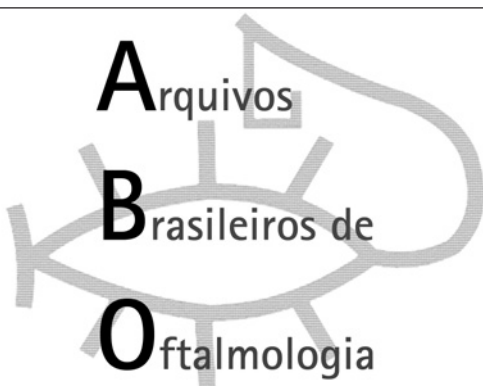
De acordo com os resultados encontrados nesta pesquisa, sugerimos que todos os pacientes portadores do VHC sejam avaliados periodicamente com relação à sua função lacrimal e o estado da sua superfície ocular, independente de apresentarem ou não queixas de desconforto ocular. Também recomendamos que os pacientes portadores de olho seco causado pela deficiência aquosa sem causa definida sejam investigados sorologicamente para a possível associação com o VHC.

CONCLUSÕES

Os portadores de hepatite C apresentaram redução na produção do componente aquoso do filme lacrimal. Não houve correlação entre tempo conhecido da infecção pelo vírus da hepatite C e a intensidade das alterações encontradas. Os testes de cristalização da lágrima e da avaliação da córnea com fluoresceína não apresentaram valores anormais em comparação com o grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Bjallilian A, Hamrha P, Pflugfelder S. Dry eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. v. 1.
2. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2008;14(3 Suppl):S79-87.
3. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 2008;14(3 Suppl):S102-6. Review.
4. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):179-93. Review.
5. Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol*. 1984;2(4):32-41.
6. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res*. 1983;36(1):25-33.
7. Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22(8):467-70.
8. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(52):1149-54.
9. Ramos-Casals M, Cervera Segura R. Síndrome de Sjögren y virus de la hepatitis C: relación casual o etiopatogénica? *Rev Clin Esp*. 2001;201(9):515-7.
10. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiot E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J; SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):81-9.
11. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(1):10-4.
12. Dry eye tests. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;78(231):16-20.
13. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med*. 1999;245(2):127-32.
14. Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M, Petropoulos JK, Vantzou C, Lekkou A, et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection*. 2002;30(4):229-33.
15. Jacobi C, Wenkel H, Jacobi A, Korn K, Cursiefen C, Kruse FE. Hepatitis C and ocular surface disease. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(05):705-11.
16. Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci*. 2003;325(3):135-48. Review.
17. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(6):959-63.
18. Liotet S, Kogbe O, Schemann JF. [Crystallization of tears: a test of the quality of the lacrimal film?]. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1987;87(3):321-4. French.
19. Felberg S, Cordeiro H, Sato EH, Martini Filho D, Nishiwaki-Dantas MC, Endo RM, Dantas PEC. Reprodutibilidade na classificação do teste de cristalização do filme lacrimal em pacientes com síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(2):228-33.
20. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf*. 2005;3(2):81-95.
21. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea*. 1996;15(3):229-34.
22. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:411-5.
23. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(5):701-8.
24. Tomlinson A, Geisbrecht C. The ageing tear film. *Br J Contact Lens Assoc*. 1993;16:67-9.
25. Norn MS. Semiquantitative interference study of fatty layer of precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979;57(5):766-74.



Nos artigos enviados para publicação, o nome dos autores e suas afiliações devem estar completos. Isso facilitará a indexação e os links com as bases de dados e o CV Lattes.

