

Avaliação da função lacrimal, da superfície ocular e do filme lacrimal em pacientes soropositivos para o HIV

Evaluation of tear film function, ocular surface and tear film in HIV-seropositive patients

Carolina Ramos Mosená¹, Marcus Vinicius Vieira Pinheiro¹, Paula Azevedo Alhadeff¹, Thyarles Tomich Neiva¹, Sérgio Felberg¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função lacrimal, a superfície ocular e o filme lacrimal de pacientes com sorologia positiva para o vírus HIV. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, quantitativo e analítico, realizado entre junho e outubro de 2011, no Departamento de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, com 32 pacientes no total, sendo 16 soropositivos para o HIV e 16 soronegativos. **Resultados:** Não houve diferença estatística significativa na média de idade entre os grupos estudados ($p = 0,083$). O padrão do teste de cristalização da lágrima foi estatisticamente diferente no grupo de pacientes HIV (com predomínio dos padrões III e IV) em relação ao grupo controle (no qual predominaram os padrões I e II), tanto no olho direito como no esquerdo ($p = 0,019$ e $p < 0,001$, respectivamente). As demais variáveis estudadas não mostraram-se estatisticamente relevantes entre os grupos. **Conclusão:** Os pacientes soropositivos para o HIV não apresentaram alterações da função lacrimal e da superfície ocular, porém amostras de lágrimas evidenciaram diferenças consideradas estatisticamente significantes nos padrões dos testes de cristalização do filme lacrimal, quando comparadas com amostras obtidas de pacientes controles.

Descritores: Ceratoconjuntivite seca; HIV; Olho seco

ABSTRACT

Objective: Evaluate tear function, tear film and ocular surface in patients with positive serology for HIV. **Methods:** Observational, cross-sectional, quantitative and analytical study, performed between June and October 2011, in the HSPE-FMO, SP, Ophthalmology Department, including 32 patients. Sixteen were HIV-positive patients and 16 HIV-negative. **Results:** There was no significant statistical difference in the middle age between both groups ($p=0.083$). The ferning test was statistically different in HIV group (with predominance of III and IV) compared to the control group (in which predominated the patterns I and II), both in the right and the left eye ($p = 0.019$ and $p=0.001$, respectively). Other parameters were not statistically significant between the groups. **Conclusion:** HIV-positive patients had no changes in lacrimal function and ocular surface, however, samples of tears showed differences considered statistically significant in the crystallization test, compared with samples obtained from controls.

Keywords: keratoconjunctivitis sicca; HIV; Dry eye

¹Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” (HSPE-FMO) – (SP), Brasil.

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” (HSPE-FMO) – (SP), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 25/08/2014 - Aceito para publicação em 07/10/2014

INTRODUÇÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foi reconhecida inicialmente nos Estados Unidos na década de oitenta, e admite-se que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) seja originário de primatas da África^(1,2). A transmissão do retrovírus para o homem pode ter ocorrido por mordidas, escoriações ou qualquer contato com o sangue desses animais. Contudo, a pandemia da AIDS acompanhou a utilização, em larga escala, de primatas em experimentação biológica, inclusive xenotransplantes⁽³⁾.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que haja 33,3 milhões de pessoas contaminadas com o vírus HIV no mundo, sendo que no Brasil mais de 590 mil casos foram identificados de 1980, época da descoberta do vírus HIV, até junho de 2010⁽⁴⁾.

A classificação sistemática para definição de AIDS foi proposta em 1982 pelo *Centers for Disease Control* (CDC), revisada em 1997. Atualmente, a classificação baseia-se na quantificação de linfócitos T CD4+, já que a queda nos níveis destes linfócitos é uma das principais características da doença^(5,6).

Quanto às alterações oculares do segmento anterior na AIDS, antes da era da terapia antirretroviral combinada (HAART), eram frequentes o sarcoma de Kaposi, o linfoma de Burkitt, a microvasculopatia conjuntival, as conjuntivites não específicas, a ceratoconjuntivite seca e as iridociclites. As principais alterações do segmento posterior eram os exsudatos algodonosos, a retinite por citomegalovírus, herpes simples e varicela zoster, HIV, toxoplasmose, retinite sífilítica e as endoftalmites infecciosas^(7,8).

Entre as doenças oculares externas, diversos estudos em pacientes com sorologia positiva para HIV relatam uma importante prevalência de olho seco entre os pacientes com AIDS, em período anterior ao HAART^(9,10).

A síndrome do olho seco se refere a uma doença da superfície ocular com diversas etiologias que frequentemente coexistem. A prevalência precisa da síndrome do olho seco em uma determinada população é difícil de ser estabelecida precisamente pela falta de critérios diagnósticos concisos e pela subjetividade dos sintomas. Para tornar seu diagnóstico mais objetivo, são estabelecidos testes clínicos, como avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL), coloração da superfície com corantes vitais (fluoresceína, rosa bengala e lisamina verde), teste de Schirmer e teste de cristalização da lágrima (*ferning test*). Outros testes utilizados, tais como osmolaridade do filme lacrimal, medida da concentração de proteínas no filme, interferometria e evaporimetria, são pouco úteis na prática diária, devido à baixa praticidade e alto custo de execução.

Em 2007, foram publicados os resultados do *International Dry Eye Workshop* (DEWS)⁽¹¹⁾, em que o olho seco foi definido como uma doença multifatorial da lágrima e da superfície ocular, resultando em desconforto, turvação visual e instabilidade do filme lacrimal, com dano potencial à superfície ocular e associado ao aumento da osmolaridade da lágrima e à inflamação da superfície ocular.

A etiologia do olho seco associada ao vírus HIV ainda não está bem estabelecida, mas a redução lacrimal pode estar associada à infiltração linfocítica e eventual destruição dos ácinos e ductos da glândula lacrimal, constituindo um quadro de síndrome de Sjögren-like, não apenas pelo aspecto clínico, como também pelo histopatológico⁽¹²⁾. A prevalência do olho seco em pacien-

tes infectados pelo HIV em estudos prévios variou de 7,79% a 38,8% e a sintomatologia do olho seco tem um impacto relevante na qualidade de vida destes pacientes⁽¹³⁻¹⁷⁾. Logo no início da epidemia do HIV, casos de SJ foram notificados como secundários à infecção⁽¹⁸⁾. Entretanto, poucos anos após, a síndrome *sicca* associada ao HIV foi definida como uma entidade clínica que recebeu o nome de síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (SLID). Presente em 0,85 a 3% dos pacientes soropositivos, a SLID é caracterizada por infiltração linfocítica em vários órgãos e linfocitose periférica às custas de CD8+, clinicamente manifestada como síndrome *sicca* e aumento de parótida, simulando assim um quadro semelhante à síndrome de Sjögren (*Sjögren-like*). A redução lacrimal pode estar associada a esta infiltração linfocítica e eventual destruição dos ácinos e ductos da glândula lacrimal⁽¹⁸⁾. Na SJ a infiltração linfocítica é por CD4+ e os testes sorológicos (anti-RO e anti-LA) são positivos^(19, 20).

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, transversal, quantitativo e analítico, realizado entre junho e outubro de 2011, nas dependências do Departamento de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. O protocolo do trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição sob o número 079/11.

Foram definidos dois grupos denominados “grupo de estudo” e “grupo controle”.

Grupo de estudo

Critérios de inclusão: sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), maioridade legal e assinatura do termo de consentimento.

Critérios de exclusão: sorologia positiva para vírus da hepatite B ou C, uso de medicação ocular ou lentes de contato nos sete dias anteriores à avaliação, portadores de doenças oculares previamente diagnosticadas que comprometam a produção ou drenagem lacrimal (síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson, penfigóide ocular, queimadura química ocular, tracoma, paralisia facial periférica), uso contínuo de medicamentos com efeito anticolinérgico, gestantes e lactantes.

Grupo controle

Critérios de inclusão: sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), maioridade legal e assinatura do termo de consentimento.

Critérios de exclusão: sorologia positiva para vírus da hepatite B ou C, uso de medicação ocular ou lentes de contato nos sete dias anteriores à avaliação, portadores de doenças oculares previamente diagnosticadas que comprometam a produção ou drenagem lacrimal (síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson, penfigóide ocular, queimadura química ocular, tracoma, paralisia facial periférica), uso contínuo de medicamentos com efeito anticolinérgico, gestantes e lactantes.

Foram selecionados, de acordo com os critérios propostos, 16 pacientes portadores de HIV e 16 pacientes sem infecção pelo vírus.

No grupo de estudo, 5 pacientes eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A média de idade foi 44,94 anos ($\pm 10,33$). No grupo controle, 5 pacientes eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino e a média de idade foi 55,50 anos ($\pm 20,81$). As

tabelas 1 e 2 que resumem os dados, demonstram não haver diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tanto com relação à idade ($p=0,083$) quanto ao sexo ($p>0,999$), respectivamente. A tabela 3 resume os dados dos pacientes do grupo de estudo, incluindo o tempo de infecção pelo HIV.

Sequência dos exames

Não encontramos, ao consultar a literatura pertinente, consenso com relação à sequência ideal para a realização dos testes de olho seco, de maneira que a proposta nesse estudo foi idealizada de modo a evitar ao máximo que a realização de um teste influenciasse na performance do teste seguinte.

Tanto os pacientes do grupo de estudo como os do grupo controle foram submetidos à mesma sequência de avaliação. Inicialmente foi apresentando um questionário padronizado sobre o tempo de duração conhecido da infecção e a provável forma de contágio, bem como sobre a terapia antiretroviral em uso, quando presente.

Após a obtenção dessas informações, os parâmetros estudados e o intervalo entre cada exame realizado estão descritos a seguir:

teste de cristalização do filme lacrimal; logo após foi realizada a observação do tempo de ruptura do filme lacrimal e feita avaliação da córnea com corante de fluoresceína a 1%. Após no mínimo trinta minutos da execução do exame anterior, foi realizado o Teste de Schirmer I. Na sequência, novamente a superfície ocular foi estudada, porém, desta vez, utilizando-se o corante

Tabela 1
Avaliação dos grupos quanto ao sexo

Variável	Grupo				Total		Valor de p
	Controle		HIV+		N	%	
	n	%	n	%			
Sexo							>0,999#
Feminino	11	68,8	11	68,8	22	68,8	
Masculino	5	31,3	5	31,3	10	31,3	
Total	16	100	16	100	32	100	

Tabela 2
Avaliação dos grupos quanto à idade

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Valor de p
Idade (anos)	Controle	55,50	20,81	55,5	18	85	16	0,083
	HIV+	44,94	10,33	44	18	72	16	

Tabela 3
Dados do grupo de estudo (HIV+)

Paciente	Sexo	Idade	Δt Infecção
1	F	46	132
2	M	41	7
3	F	44	96
4	M	43	96
5	M	41	120
6	M	51	168
7	F	50	168
8	M	50	24
9	F	45	156
10	F	72	228
11	F	43	144
12	F	42	108
13	F	44	168
14	F	18	84
15	F	43	84
16	F	46	168

Legenda: F = feminino; M= masculino; Idade = em anos; Δt infecção = em meses

Inicialmente foi aplicado o questionário “olho seco-específico”: Ocular Surface Disease Index® (OSDI); imediatamente após, foi coletada amostra de lágrima para realização do

de rosa bengala 1%. Finalmente, após pelo menos trinta minutos do exame anterior, a sensibilidade das córneas foi aferida com estesiômetro de Cochet-Bonet.

Local dos exames

A aplicação dos questionários, medidas do tempo de ruptura do filme lacrimal, coloração da superfície ocular com corante de fluoresceína a 1%, teste de Schirmer I, coloração da superfície ocular com corante de rosa bengala 1%, estesiometria e a coleta de amostras de lágrima foram realizadas na mesma sala do Ambulatório de Córnea e Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia do IAMSPE, com portas e janelas fechadas.

Nos horários das coletas, temperatura e umidade relativa do ar dentro da sala foram registradas com termohigrômetro digital (Barigo®, Barometerfabrik, Villingen-Schwenningen, Alemanha). O aparelho registra, em um período determinado de tempo, a temperatura mínima e máxima, assim como a umidade relativa do ar mínima e máxima. A tabela 4 apresenta o resumo das medidas registradas nos dias em que os pacientes foram avaliados.

Descrição dos parâmetros

• Questionário OSDI

Todos os pacientes foram submetidos ao questionário olho seco-específico “Ocular Surface Disease Index” (OSDI®, Allergan, Irvine, Califórnia, EUA), composto de doze perguntas

Tabela 4
Registro dos valores da temperatura (°C)
e umidade relativa do ar (%)

	T. mín° C	T. máx° C	U.R. mín %	U.R.máx %
Mínimo	20,7	21,9	43	49
Máximo	23,2	25,8	68	73
Média	22,05	23,8	53,5	60,6
DP	0,96	1,54	7,81	7,52

Legenda: T = temperatura; U.R. = umidade relativa do ar; mín. = mínima; máx. = máxima; DP = desvio padrão

feitas pelo pesquisador aos entrevistados. Para respondê-las, deveriam considerar os sete dias que antecederam a entrevista. As questões cobrem três áreas: sintomas oculares, possíveis estímulos ambientais causadores de desconforto ocular e finalmente, as limitações nas atividades diárias dos pacientes em função do quadro clínico ocular. Nesse questionário, para mensuração da intensidade das respostas fornecidas, os pacientes referem para cada pergunta, resposta numa escala que varia de 0 a 4 pontos, sendo 0 comprometimento mínimo e 4 comprometimento máximo. Ao final, um escore global é gerado, levando-se em consideração tanto os índices fornecidos em cada uma das respostas como o número total de perguntas que puderam ser respondidas. Esse escore varia de 0 a 100, sendo 0 ausência de desconforto ocular e 100, desconforto ocular máximo. O questionário foi aplicado aos pacientes em todas as fases sempre pelo mesmo pesquisador (CM).

• Teste de cristalização do filme lacrimal

Nessa forma de avaliação, também conhecida como *ferning test* ou ainda “teste da samambaia”, os pacientes foram acomodados da forma convencional na lâmpada de fenda e com tubo de vidro capilar não-heparinizado, amostra de lágrima foi coletada do fundo de saco do olho direito. Uma gota com diâmetro que variou entre dois e três milímetros foi depositada na superfície de uma lâmina de vidro limpa, no centro de um círculo marcado previamente com caneta azul ou vermelha. A lágrima foi deixada secar em temperatura ambiente por cerca de dez minutos antes de armazenada em caixa apropriada para seu transporte. A observação das lâminas foi feita posteriormente, com auxílio de microscópio óptico comum, Zeiss Axistar, com o qual foram obtidas fotografias digitais do local correspondente à gota de lágrima seca, com câmera acoplada ao microscópio (*Sony Cybershot® modelo DSC-W120*), em aumentos de 5, 10 e 40 vezes e resolução de 3 megapixels. A coleta do material e a realização das fotos foram feitas pelo mesmo pesquisador (CM). As fotografias obtidas foram examinadas em momento separado e de forma independente por outro pesquisador com experiência prévia na leitura do teste (SF).

Para a classificação, os achados do teste de cristalização do filme lacrimal foram caracterizados em quatro padrões, de acordo com o modelo proposto por Rolando, sendo considerados normais os padrões I e II e anormais os padrões III e IV⁽²¹⁾.

• Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL)

O exame foi realizado com lâmpada de fenda e iluminação da luz azul de cobalto. Uma gota de fluoresceína 1% foi instilada no fundo de saco inferior de ambos os olhos dos pacientes. Os pacientes foram solicitados a piscar algumas vezes e em seguida

interromper o pestanejar, quando o cronômetro era imediatamente acionado. Foi observado o tempo de aparecimento do primeiro ponto de ruptura do filme lacrimal na superfície da córnea e três medidas foram anotadas para que a média fosse obtida.

O exame foi realizado em todas as fases pelo mesmo pesquisador (CM).

• Exame da córnea com corante de fluoresceína a 1%

Aproveitando o mesmo volume de fluoresceína instilada para a verificação do TRFL, imediatamente após, a córnea de cada olho foi avaliada de acordo com o seguinte escore proposto pelos pesquisadores:

Escore 0: córnea sem alterações; não cora com a fluoresceína;

Escore 1: ceratite ponteadada, com pontos esparsos evidenciados pelo corante;

Escore 2: ceratite ponteadada, com pontos próximos evidenciados pelo corante;

Escore 3: ceratite intensa, com pontos confluentes evidenciados pelo corante;

O exame foi realizado em todas as fases sempre pelo mesmo pesquisador (CM).

• Teste de Schirmer I

O teste de Schirmer I, também denominado teste de Schirmer sem anestesia tópica, foi realizado simultaneamente em ambos os olhos, colocando-se no terço lateral de cada uma das pálpebras inferiores, uma tira padronizada e milimetrada de papel de filtro Wathmann número 41 (*Ophthalmos®*, São Paulo, Brasil). Os pacientes foram orientados a permanecer com os olhos fechados durante cinco minutos. Logo após foi observado e anotado o valor correspondente ao umedecimento do papel em cada olho.

O exame foi realizado em todas as fases sempre pelo mesmo pesquisador (CM).

• Exame da superfície ocular com corante de rosa bengala a 1%

A avaliação do dano causado à superfície ocular foi analisada com corante de rosa bengala 1%. Uma gota do corante foi instilada na conjuntiva bulbar superior de ambos os olhos dos pacientes. Em seguida, eles foram avaliados na lâmpada de fenda com iluminação e filtro verde. Os olhos foram classificados de acordo com a proposta de van Bjesterveld⁽²²⁾, na qual cada olho tem a área da superfície ocular exposta pela fenda naturalmente aberta, dividida em três terços: conjuntiva bulbar lateral, córnea e conjuntiva bulbar medial. Cada terço recebe do examinador uma pontuação que varia de 0 a 3, sendo:

Escore 0: não cora com a rosa bengala;

Escore 1: cora levemente, com pontos esparsos;

Escore 2: cora moderadamente, com pontos próximos;

Escore 3: cora intensamente, com pontos confluentes.

Os escores dos três terços são somados gerando um escore final que varia de 0 a 9 pontos, sendo 0 considerado ausência de dano à superfície e 9 dano máximo. O exame foi realizado em todas as fases sempre pelo mesmo pesquisador (CM).

• Estesiometria

Na avaliação da sensibilidade corneal central, o paciente informou sobre a mínima sensibilidade ao toque quando estimulado na região central da córnea pelo estesiômetro de

Cochet-Bonnet (Luneau Ophthalmologie, Paris-França), de acordo com a padronização proposta por Norn⁽²³⁾. O exame foi realizado em ambos os olhos, sempre pelo mesmo examinador (CM), que iniciou o teste no olho direito, tocando a córnea central com o fio de nylon em exposição máxima (nível 6). Caso o toque não fosse percebido, o fio era reduzido para o nível 5,5 e assim por diante, de 0,5 em 0,5, até o nível 0. Caso percebesse o toque, o valor correspondente ao nível de exposição do fio era registrado.

Análise estatística

Para responder aos objetivos do estudo, primeiramente foram descritas as medidas avaliadas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparados os valores entre os grupos com uso de testes Mann-Whitney, com exceção das idades, que foram comparadas com uso de teste *t-Student*.

Sexo, as classificações do OSDI e da cristalização foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação entre sexo e grupos com uso do teste qui-quadrado e comparados os graus das escalas entre os grupos com uso do teste Mann-Whitney. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A tabela 5 mostra que a idade média do grupo controle é estatisticamente igual à do grupo HIV+ ($p = 0,083$) e os testes que assumem escores (fluoresceína e rosa bengala) também não diferiram estatisticamente entre os grupos controle e HIV+ ($p > 0,05$).

Pela tabela 6, nota-se que o padrão do teste de cristalização da lágrima é estatisticamente diferente no grupo de pacientes HIV+ (com predomínio dos padrões III e IV) em relação ao grupo controle (no qual predominaram os padrões I e II), tanto no olho direito como no esquerdo ($p = 0,019$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Os gráficos 1 e 2 ilustram os resultados da tabela 5, sendo que os escores de cristalização da lágrima em ambos os olhos foram estatisticamente maiores nos pacientes HIV+.

DISCUSSÃO

Os dados apresentados nesse estudo evidenciaram que as avaliações das provas de função lacrimal (teste de Schirmer e

Tabela 5

Descrição dos valores das escalas numéricas segundo grupos e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Valor de p
Idade (anos)	Controle	55,50	20,81	55,5	18	85	16	0,083*
	HIV+	44,94	10,33	44	18	72	16	
OSDI absoluto	Controle	13,79	17,13	7,15	0	70	16	0,926
	HIV+	13,18	13,16	7,67	0	41,6	16	
BUT OD (segundos)	Controle	7,94	2,67	10	3	10	16	0,224
	HIV+	6,56	3,27	7	2	10	16	
BUT OE (segundos)	Controle	7,81	2,59	9	3	10	16	0,224
	HIV+	6,31	3,26	5	2	10	16	
Schirmer OD (mm)	Controle	14,81	9,84	15	2	35	16	0,838
	HIV+	15,56	9,75	14,5	1	35	16	
Schirmer OE (mm)	Controle	15,25	8,24	13,5	6	35	16	0,809
	HIV+	15,25	9,83	11,5	3	35	16	
Estesio OD	Controle	5,13	0,81	5,5	3,5	6	16	0,171
	HIV+	4,34	1,55	4,5	1	6	16	
Estesio OE	Controle	5,25	0,71	5,5	3,5	6	16	0,210
	HIV+	4,41	1,54	4,75	1,5	6	16	
Fluor OD	Controle	0,19	0,54	0	0	2	16	0,752
	HIV+	0,06	0,25	0	0	1	16	
Fluor OE	Controle	0,19	0,54	0	0	2	16	0,780
	HIV+	0,25	0,58	0	0	2	16	
Rosa OD	Controle	0,13	0,34	0	0	1	16	>0,999
	HIV+	0,13	0,34	0	0	1	16	
Rosa OE	Controle	0,19	0,40	0	0	1	16	0,780
	HIV+	0,25	0,45	0	0	1	16	

Resultado do teste Mann-Whitney

(*) Resultado do teste *t-Student*

Tabela 6
Descrição das escalas qualitativas segundo os grupos e resultado do teste de associação e testes comparativos das escalas

Variável	Grupo				Total N	Valor de p
	Controle		HIV+			
	n	%	n	%	%	
OSDI						
classificação						0,809
Normal	11	68,8	12	75,0	23	71,9
Leve	2	12,5	1	6,3	3	9,4
Moderado	3	18,8	3	18,8	6	18,8
Cristal OD						0,019
I	6	37,5	2	12,5	8	25,0
II	6	37,5	3	18,8	9	28,1
III	3	18,8	7	43,8	10	31,3
IV	1	6,3	4	25,0	5	15,6
Cristal OE						<0,001
I	10	62,5	2	12,5	12	37,5
II	4	25,0	1	6,3	5	15,6
III	2	12,5	5	31,3	7	21,9
IV	0	0,0	8	50,0	8	25,0
Total	16	100	16	100	32	100

tempo de ruptura do filme lacrimal) e do *status* da superfície ocular (exames com os corantes fluoresceína e rosa bengala e sensibilidade das córneas) de pacientes soropositivos para o HIV não demonstraram diferenças significantes com relação aos pacientes controles, nas condições estudadas. São fatores que limitam a interpretação dos dados, a pequena amostra de pacientes pertencentes ao grupo de estudo, a heterogeneidade do tempo entre a infecção viral e a avaliação ocular e as características individuais tanto do tratamento antirretroviral quanto do espectro clínico consequente à contaminação pelo HIV. Inicialmente programamos descrever os achados usando o número absoluto de olhos (64 olhos), porém, como a doença estudada envolve os dois olhos de forma similar, optamos em usar o número de pacientes, e não de olhos, embora ambos tenham sido submetidos a todos os testes. Dessa maneira, o fato de termos verificado ausência de alterações que caracterizem a ceratoconjuntivite seca no grupo de estudo, nos permite inferir apenas que, diferentemente dos achados por outros pesquisadores, o grupo de pacientes selecionados não apresentou olho seco no momento exato em que nossa avaliação foi executada.

Se admitirmos que o quadro clínico de ressecamento ocular associado à infecção pelo HIV observado por outros autores apresenta de fato semelhanças com aquele verificado na síndrome de Sjögren, é possível concluirmos que o dano causado no tecido exócrino secretor ocorrerá no primeiro grupo também de maneira paulatina, com instalação lenta e gradual da sintomatologia. Sob esse aspecto não é possível descartar a possibilidade do grupo aqui estudado vir a desenvolver futuramente alterações da função lacrimal e consequentemente da superfície ocular, sendo portanto, recomendável, avaliá-lo periodicamente.

A etiologia da ceratoconjuntivite seca relacionada à infecção pelo HIV ainda não está bem estabelecida. Evidências

Gráfico 1
Percentuais de cristalização no olho direito observados segundo os grupos

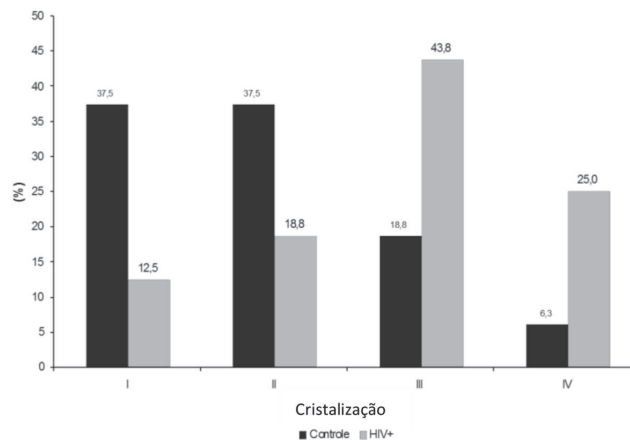
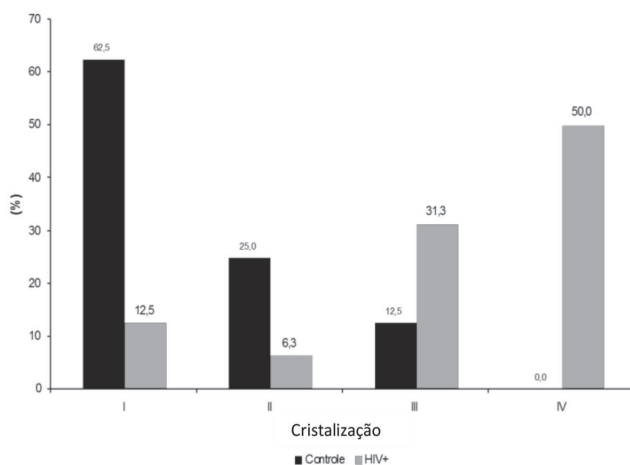


Gráfico 2
Percentuais de cristalização no olho esquerdo observados segundo os grupos



derivadas de estudos de pacientes com síndrome de Sjögren mostram a presença de reação cruzada de anticorpos séricos com proteínas retrovirais e ocorrência de atividade da transcriptase reversa nas glândulas salivares⁽¹⁸⁾. Além disso, a detecção de antígenos retrovirais, partículas retrovírus-like ou sequências retrovirais nas glândulas salivares de pacientes com infecção sistêmica por retrovírus (EBV, HIV e HTLV), corroboram com a teoria de que a infecção poderia representar o gatilho para o desenvolvimento das manifestações causadas pela hipoatividade das glândulas exócrinas, embora, até o momento, nenhum trabalho evidenciou que esses achados presentes nas glândulas salivares se reproduzam nas lacrimais, porém as evidências clínicas levam a crer que o mecanismo patogênico seja similar⁽²⁴⁾.

Ou seja, tanto a presença do vírus vivo no microambiente glandular, quanto a disfunção imunológica levando o sistema de defesa a considerar *non-self* proteínas dos ductos e ácinos glandulares numa reação cruzada com proteínas virais podem levar à inflamação e destruição local, justificando as anorma-

lidades da função lacrimal já descritas e observadas por outros autores em pacientes HIV positivos. Isso significa, portanto, que alguns pacientes infectados pelo HIV que desenvolvem o olho seco, são na realidade, geneticamente predispostos a essa reação cruzada e não se sabe, exatamente, em que porcentagem, representam o grupo dos que desenvolvem olho seco por esse mecanismo no universo dos soropositivos. É possível crer que, nesses casos, a ceratoconjuntivite seca se instale mais tardiamente do que naqueles determinados exclusivamente pela presença do vírus no tecido acinar. A amostra reduzida dos pacientes no presente estudo favorece o viés da seleção, podendo o grupo ter sido composto de pacientes predispostos às alterações de longo prazo.

Rodrigues e colaboradores observaram aumento significativo da frequência da síndrome de olho seco nos pacientes com doença acima de quatro anos de evolução, principalmente entre os que estavam em uso de HAART, porém o decréscimo da produção lacrimal não esteve relacionado com a severidade ou tempo de infecção⁽²⁵⁾. No grupo que estudamos, todos os pacientes estavam em uso de HAART e o tempo de infecção não foi levado em consideração, porém, não consideramos o fato relevante pelo motivo de não termos observado diferenças entre eles e os controles. Caso fossem detectadas no grupo infectado alterações no desempenho dos testes, pairaria a dúvida se o uso da medicação sistêmica poderia ser responsável pelos achados. É presumível que o esquema HAART possa eliminar as manifestações de uma síndrome de *Sjögren-like*, entretanto nenhum estudo mostrou claramente a ação dos antirretrovirais de forma isolada ou combinada, ou se estes podem ter ação deletéria em algum dos componentes do filme lacrimal, independente da infecção. Por outro lado, para que seja possível concluir a influência da terapia antirretroviral como fator protetor na prevenção da ceratoconjuntivite seca, evento que pode ter ocorrido nos pacientes aqui estudados, será necessário novo estudo comparando pacientes HIV-positivo em tratamento com outros virgens de tratamento e sem comorbidades sistêmicas.

Mais uma vez, as amostras tenderão a serem reduzidas devido à frequente associação da infecção pelo HIV com outros vírus potencialmente desencadeadores de olho seco, dentre eles o HVC e o HVB (considerados como critérios de exclusão do presente estudo, sendo esse um dos responsáveis pela restrição no tamanho da amostra que foi constituída).

Colombo e colaboradores descreveram a dissociação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes com síndrome de Sjögren, ou seja, a fraca relação entre a intensidade das queixas (também avaliada pelo questionário olho seco-específico - OSDI) e o *status* da superfície ocular, principalmente nos casos crônicos e severos⁽²⁶⁾. Uma das explicações propostas pelos autores foi de que a inflamação crônica causado pelo olho seco e a liberação local de mediadores inflamatórios levariam à hipoestesia da córnea, com conseqüente redução da percepção do incômodo, a despeito de uma superfície ocular bastante alterada. Acreditamos, no entanto, que os valores normais observados no questionário OSDI no nosso estudo e que indicam ausência de desconforto ocular, ao contrário, representam a ausência de queixas em função da inexistência do dano ocular, verificado pela seqüência dos demais testes e comprovado pela sensibilidade normal das córneas avaliadas.

É possível considerar que alterações bioquímicas do filme lacrimal, responsáveis pelo componente mucoso, em determinadas condições possam ser manifestações mais precoces da disfunção lacrimal do que a verificação do déficit na produção

aquosa ou ainda da presença de dano na superfície ocular. Isso justifica a inalteração do teste de Schirmer. Observamos pelo teste da cristalização nas amostras coletadas de lágrimas, que os pacientes infectados pelo HIV tendem a apresentar qualidade pior do que pacientes normais. Os soropositivos apresentaram os padrões III e IV de Rolando com mais frequência do que os indivíduos sem a infecção. Nestes, os padrões I e II foram mais prevalentes. A umidade relativa do ar acima de 50% pode diminuir a reprodutibilidade do teste, entretanto estudos pioneiros de descrição deste teste não medem a umidade do ar e não a citam como parâmetro de influência⁽²⁷⁾, enquanto outros estudos com a finalidade de avaliar exclusivamente este teste o fizeram com umidade entre 48-69%⁽²⁸⁾. O sistema de classificação do teste de cristalização funciona como índice de avaliação da qualidade global do filme lacrimal, já que para que se forme cada um dos padrões considerados na classificação, as concentrações de muco, glicoproteínas e eletrólitos são totalmente determinantes.

Outro teste importante, porém não realizado em nosso estudo, é a medida da osmolaridade do filme lacrimal. Sabemos do papel da hiperosmolaridade como mecanismo-chave na fisiopatogênese do olho seco, já demonstrada em inúmeros estudos e cada vez mais discutida⁽²⁹⁾. A hiperosmolaridade ocorre em conseqüência da redução na produção aquosa e/ou do aumento da evaporação da lágrima. É também responsável pela redução da densidade de células caliciformes da conjuntiva bulbar. A perda das células caliciformes pode ser responsável pelo filme lacrimal instável e pela redução da mucina⁽³⁰⁾, evidenciando alteração no componente bioquímico da lágrima. Assim como o teste de cristalização, por avaliar o componente primeiramente afetado nos casos *Sjögren-like*, provavelmente a medida da osmolaridade também estaria alterada em nosso estudo.

Esse achado corrobora a necessidade de que o estudo apresente seguimento, com novas avaliações dos pacientes observados, sob as mesmas condições que aqui foram descritas, além de sofrer ampliação com diferentes testes, como a própria medida da osmolaridade lacrimal neste grupo.

CONCLUSÃO

Nas condições estudadas, os pacientes soropositivos para o HIV não apresentaram alterações da função lacrimal e nem da superfície ocular, porém amostras de lágrimas evidenciaram diferenças consideradas estatisticamente significantes nos padrões dos testes de cristalização do filme lacrimal, quando comparadas com amostras obtidas de pacientes controles.

REFERÊNCIAS

1. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338(6212):251-3.
2. McClure MO, Schulz, TF. Origin of HIV. *BMJ*. 1989; 298 (6883): 1267-8.
3. Mendes NF. Simian viruses, organ xenotransplantation and a hypothesis about the origin of AIDS. *Braz J Med Biol Res*. 1993; 26(3): 231-3.
4. UNAIDS. Resumo mundial da epidemia de HIV/SIDA – janeiro de 2011 [Interne]. [citado 2014 Set 30]. Disponível em: URL: <http://www.unaids.org>.

5. Garry RF. Potential mechanisms for the cytopathic properties of HIV. *AIDS*. 1989;(11):683-94.
6. Update: acquired immunodeficiency syndrome – United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993; 42(28):547-51,557.
7. Freitas JA, Soranz Filho JE, Soranz JF, Barbosa ML, Gonçalves VL. Achados oftalmológicos em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. *Rev Bras Oftalmol*. 1997;56(11): 837-41.
8. Kadhém M; Kalisch SB, Goldsmith J, Fetkenhour C, O'Grady RB, Phair JP, Chrobak M. Ophthalmologic findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arch Ophthalmol*. 1984;102(2): 201-6.
9. Raskin RH, Justo DM, Torres LM, Picetti E, Cattani S, Bocaccio FJL, Rymer S. Avaliação de olho seco em pacientes com teste anti-HIV positivo [resumo]. *Arq Bras Oftalmol*. 1993;56(4).
10. Steck AD, Abreu MT, Muccioli C, Lottenberg C, Belfort Júnior R. Prevalência de olho seco em população de pacientes HIV positivos [resumo]. *Arq Bras Oftalmol*. 1994;57(4).
11. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
12. Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, Matoba AY, Font RL. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1986; 93(12):1513-7.
13. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, et al. Prevalence of Sjögren-like syndrome in a cohort of HIV-1 positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol*. 1998; 37(6):691-5.
14. DeCarlo DK, Penner SL, Schamerloh RJ, Fullard RJ. Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Optom Assoc*. 1995; 66(9):533-8.
15. Geier SA, Libera S, Klauss V, Goebel FD. Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology*. 1995; 102(9):1319-24.
16. Lucca JA, Kung JS, Farris RL: Keratoconjunctivitis sicca in female patients infected with human immunodeficiency virus. *CLAO J*. 1994; 20(1):49-51.
17. Lucca JA, Farris RL, Bielory L, Caputo AR. Keratoconjunctivitis sicca in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Ophthalmology*. 1990; 97(8):1008-10.
18. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Moutsopoulos HM. Is Sjögren's syndrome a retroviral disease? *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(2):212-19.
19. Panayiotakopoulos GD, Aroni K, Kyriaki D, Paikos S, Vouyioukas N, Vlachos A, Kontos AN, Kordossis T. Paucity of Sjögren's -like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients in the HAART era. Part II. *Rheumatology (Oxford)*. 2003, 42(10):1164-7.
20. Felberg S, Dantas PE. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69(6):959-63.
21. Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol*. 1984; 2(4):32-41.
22. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969 Jul;82(1):10-4.
23. Norn MS. Conjunctival sensitivity in pathological cases, with simultaneous measurement of corneal and lid margin sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975; 53(3):450-7.
24. Talal N, Dauphinée MJ, Dang H, Alexander SS, Hart DJ, Garry RF. Detection of serum autoantibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Arthritis Rheum*. 1990, 33(6):774-781.
25. Rodrigues ML, Rodrigues ML, Holanda de Freitas JA. Estudo da síndrome de ceratoconjuntivite seca de pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência adquirida humana tipo 1 e com síndrome da imunodeficiência adquirida, em uso ou não de terapia anti-retroviral combinada (HAART). *Arq Bras Oftalmol*. 2004; 67(2):283-7.
26. Barboza MN, Barboza GN, de Melo GM, Sato E, Dantas MC, Dantas PE, Felberg S. Correlation between signals and symptoms of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(4):547-52.
27. Tabbara KF, Okumoto M. Ocular ferning test. A qualitative test for mucous deficiency. *Ophthalmology*. 1982; 89(6):712-4.
28. Felberg S, Cordeiro H, Sato E, Martini D, Dantas MC, Endo RM, Dantas PE. Reprodutibilidade na classificação do teste de cristalização do filme lacrimal em pacientes com síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71 (2):228-33.
29. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246-58.
30. Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(8):3671-9.

Autor correspondente:

Carolina Ramos Mosena

Rua Borges Lagoa, nº 1755 - 3º andar – Vila Clementino
CEP 704038-034 – São Paulo (SP), Brasil

Fone: (11) 5549-2937 / (11) 5088-8167 – Fax: (11) 5549-2937

E-mail: carolmosena@hotmail.com