

Olho seco

Dry eye

Maria Cristina Nishiwaki-Dantas

O termo “olho seco” se refere a um grupo de doenças que produzem alteração do filme lacrimal e da superfície ocular. Embora muitas vezes utilizados como sinônimos, ceratoconjuntivite seca caracteriza um tipo específico de olho seco, causado por secreção qualitativa e quantitativamente anormal da glândula lacrimal¹⁻³.

FILME LACRIMAL

O filme lacrimal foi classicamente descrito por Wolff⁴, em 1946, como uma estrutura de aproximadamente 7-10 μ de espessura, formada por três camadas: lipídica externa (0,1 μ), aquosa intermediária (7-10 μ) e mucosa interna (0,02-0,05 μ). Posteriormente, foi demonstrado que seria na realidade, muito mais espesso (34-45 μ), devido principalmente à maior espessura da camada mucosa, intimamente relacionada, através do glicocálix, à superfície epitelial, considerada então parte integrante do filme lacrimal ou uma quarta camada⁵⁻⁸. Estudos mais recentes descrevem apenas duas camadas, uma lipídica externa e uma mucosa interna, sem a camada aquosa intermediária. Nesta descrição, a camada mucosa seria formada por uma porção aquosa superficial e uma mais densa em contato com a superfície epitelial⁹.

- Diminuição da produção de lágrima: alterações congênitas (alácrima congênita, aplasia do trigêmeo) e adquiridas (doenças autoimunes: síndrome de Sjögren (SS), infecções virais, medicamentos antihistamínicos, antimuscarínicos, bloqueadores β adrenérgicos, anestésicos gerais).

- Deficiência de mucina: avitaminose A, síndrome de Stevens-Johnson, pênfigoide ocular, tracoma, queimadura química).

- Alteração lipídica: disfunção das glândulas de Meibomius.
- Alteração palpebral: paralisia facial periférica, ectrópio.

- Alterações metabólicas: A maior prevalência de olho seco em mulheres na menopausa e pós-menopausa sugere possível associação com deficiência de estrógeno. Administração de estrógeno sistêmico tem sido empregada por médicos generalistas há décadas, com relatos de provável eficácia, porém não comprovada clinicamente¹².

Mais recentemente, foi demonstrado que o tratamento sistêmico com andrógenos anabólicos e/ou modificados (testosterona, oxandrolona etc) alivia os sintomas de olho seco, através da supressão da inflamação da glândula. Além disso, a testosterona parece estimular a atividade funcional da glândula lacrimal. Pode, entretanto, ocasionar efeitos colaterais, como virilização, irregularidade menstrual, edema, anormalidades hematológicas, alterações do comportamento e/ou metabólicas.

ACHADOS CLÍNICOS

Pacientes referem com freqüência o termo “sensação de olho seco” ou desconforto ocular. É importante lembrar que lacrimejamento reflexo secundário à deficiência de lágrima, pode ser queixa comum.

O exame biomicroscópico simples pode apresentar algumas alterações, como hiperemia e perda de brilho da conjuntiva bulbar e interrupção do menisco lacrimal sugestivos de olho seco, porém somente com a ajuda de testes específicos é possível diagnosticar-se olho seco¹⁰.

TESTES DIAGNÓSTICOS

Vários são os testes para diagnóstico de olho seco, porém nenhum pode ser considerado definitivo ou melhor.

Teste de Schirmer^{2, 10, 16-19}

Embora isoladamente não permita diagnóstico de olho seco, é o mais freqüentemente utilizado porque é simples, fácil e de baixo custo.

O teste de Schirmer original (Schirmer I) mede a secreção

Chefe do setor de Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.
Pós-graduanda do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

lacrimal total (basal + reflexa). É feito sem a instilação prévia de colírio anestésico e portanto causa desconforto, de modo que muitos preferem o teste de Schirmer com anestésico tópico, que, desta forma, elimina a secreção lacrimal reflexa e mede apenas a basal.

Para se obter o máximo de lacrimejamento reflexo, foi criado o teste de Schirmer com estimulação da mucosa nasal (Schirmer II). Tsubota demonstrou que o teste de Schirmer I não diferencia pacientes portadores de olho seco com SS dos que não têm a síndrome. Sabe-se que na SS, as glândulas lacrimais são destruídas por infiltração linfocitária, de modo que estes pacientes não respondem à estimulação nasal e os pacientes sem SS respondem com aumento da secreção²⁰⁻²⁴.

Tiras de papel de filtro de 5 x 35 mm são colocadas na pálpebra inferior entre o terço médio e o externo (paciente pode piscar). Após 5 minutos (para Schirmer I e basal) e 2 minutos (para o Schirmer II), mede-se a quantidade (em milímetros) de umedecimento do papel.

São considerados normais, valores entre 10 e 30 mm. Alguns consideram acima de 5 mm (Schirmer basal), 10 mm (Schirmer I) e 15 mm (Schirmer II). De qualquer forma, valores inferiores a 5 mm são considerados altamente sugestivos de olho seco e recomenda-se repetir o teste em outra ocasião.

Tempo de rotura do filme lacrimal

Após aplicação de fluoresceína sódica, paciente é orientado a piscar várias vezes até que apareça o primeiro ponto seco na superfície. Valores inferiores a 10 segundos são sugestivos de filme lacrimal instável e inferiores a 5 segundos podem ser considerados anormais²⁵.

Trata-se de um teste simples, porém de pouco valor diagnóstico, porque qualquer irregularidade na superfície ocular pode causar rotura precoce do filme lacrimal.

O teste pode também ser realizado sem a instilação de fluoresceína. Neste caso, um xeroscópio projeta anéis sobre a superfície anterior da córnea e mede-se o tempo em que surge a primeira deformação do anel. Valores inferiores a 20 segundos são considerados anormais²⁶.

Coloração com rosa bengala^{2, 19}

É o teste de maior utilidade para diagnóstico de olho seco.

Trata-se de um corante vital que cora áreas de descontinuidade do filme lacrimal, ou seja, células mortas, degeneradas, filamentos mucosos e, também, células saudáveis não protegidas pelo filme lacrimal. Em condições normais, o epitélio da superfície ocular não é corado pela rosa bengala devido à proteção da albumina e mucina presentes no filme lacrimal que, então, bloqueiam a captação do corante pelas células epiteliais saudáveis.

É melhor utilizada sob a forma de solução a 1% do que em tiras impregnadas, pois somente a solução proporciona concentração constante.

Apesar do ardor que provoca, sua instilação não deve ser precedida de anestésico tópico, pois os anestésicos podem

causar lesão celular que captaria o corante. A quantidade de rosa bengala deve, portanto, ser mínima (5 µl) e aplicada sobre a conjuntiva bulbar superior. A distribuição do corante se faz após o paciente piscar várias vezes.

Para interpretação do resultado, sob luz anetrtra verde, a superfície ocular é dividida em 3 partes: conjuntiva bulbar nasal e temporal e córnea. Cada área é graduada de 0 a 3 pontos, em que "0" significa ausência de coloração e "3" corresponde à coloração confluenta, para um máximo de 9 pontos em cada olho. Valores superiores a 3 pontos em um olho são indicativos de olho seco.

Coloração com lisamina verde^{28, 29}

Corante vital, amplamente comercializado na Europa sob a forma de solução a 1%, detecta somente células mortas, degeneradas e muco, mas não células saudáveis, mesmo quando a proteção do filme lacrimal é insuficiente.

Vantagem principal é que sua instilação não produz desconforto e irritação ocular típicos da rosa bengala.

Coloração com fluoresceína^{2, 29}

Corante vital que detecta áreas de rotura das junções intercelulares.

Utilizada sob a forma de solução a 2% ou tiras impregnadas, instila-se uma gota do corante no menisco lacrimal inferior e solicita-se ao paciente que pisque várias vezes.

Nos casos leves e moderados de olho seco, cora apenas a conjuntiva e nos graves, a córnea.

É importante ressaltar que a coloração com fluoresceína não corresponde à da rosa bengala e nem à da lisamina verde, de modo que, o uso combinado de vários corantes pode evidenciar distintas lesões.

Fluorofotometria^{2, 30} e **drenagem da lágrima (tear clearance rate = TCR)**^{24, 31}

Após instilação de 1 µl de fluoresceína 0,005% na conjuntiva bulbar temporal superior, mede-se (com fluorofotômetro, em uma sala escura) a concentração de fluoresceína em diferentes tempos.

O TCR é feito após instilação de 10 µl de fluoresceína 0,5% e colírio anestésico. Paciente deve permanecer com os olhos abertos por 5 minutos e então, com os olhos fechados, quando a concentração do corante é medida por meio da colocação de tiras de papel de Schirmer em diferentes tempos.

Em pacientes com olho seco, a fluoresceína permanece mais tempo.

Evaporação (tear evaporation rate from the ocular surface at 40% ambient humidity = TEROS 40)^{2, 32, 33}

Mede a alteração de umidade na superfície ocular dentro de uma câmara fechada colocada ao redor dos olhos e das pálpebras, com umidade ambiental constante de 40%. A diferença de leitura com os olhos abertos e fechados representa a evaporação da superfície.

Em condições normais, a evaporação da lágrima corresponde a menos de 10% do total da perda e nos casos de olho seco, representa 47,5 a 78% do total.

Osmolaridade ^{2, 10, 34}

Considerado por muitos autores, o teste mais sensível e específico para diagnóstico de olho seco (sensibilidade = 94,7%, especificidade = 93,7%).

Valores superiores a 312 mOsm/kg são consistentes com diagnóstico de olho seco.

Teste da samambaia ^{2, 10, 35}

Coloca-se uma gota de lágrima em uma lâmina e após secar, observa-se, em olhos normais, a presença de uma figura com aspecto de samambaia. Não se sabe seu real significado.

Dosagem de proteínas da lágrima

➤ dosagem de lisozima ^{2, 10}

Lisozima corresponde a 20-40% do total de proteínas da lágrima. Sua concentração diminui com a idade, em pacientes em uso de practolol e portadores de olho seco.

Níveis inferiores a 1 mg/ml são sugestivos de olho seco.

➤ dosagem de lactoferrina ^{2, 10}

Corresponde a aproximadamente 25% do total de proteínas da lágrima. Níveis superiores a 1 mg/ml são considerados normais. Embora a especificidade do teste seja alta (94%), a sensibilidade é baixa (54%).

Raspado conjuntival ²

A conjuntiva bulbar em pacientes com olho seco pode sofrer metaplasia escamosa com resultante queratinização das células epiteliais e perda das células calciformes.

Biópsia de conjuntiva, glândula lacrimal e mucosa labial ²

Utilizada apenas para diagnóstico etiológico da ceratoconjuntivite seca.

Citologia de impressão da conjuntiva ²

De acordo com o número de células calciformes e o grau de anormalidade epitelial, cada espécime é graduado de 0 a 3, em que "0" corresponde a número normal de células calciformes e células epiteliais de aspecto normal e "3", ausência de células calciformes e células epiteliais ceratinizadas.

Embora seja um teste útil para diagnóstico de olho seco, existem variações regionais na superfície conjuntival que dificultam sua interpretação, isto é, olhos secos geralmente apresentam grau maior que ou igual a "1", porém, mesmo nestes casos, a conjuntiva palpebral inferior tende a apresentar aspecto normal (grau "0").

Temperatura da córnea ^{36, 37}

Medida com termômetro infravermelho de não contato, a temperatura corneal sofre influência da evaporação da lágrima e pode alterar-se a cada piscada (após piscar, normalmen-

te há diminuição da temperatura corneal). Devido à diminuição da evaporação, a temperatura corneal em pacientes com olho seco é estável. Foi demonstrado que o esfriamento da córnea que ocorre sempre que piscamos, é responsável pelo conforto ³⁸, de modo que a temperatura corneal estável pode contribuir para o desconforto ocular em pacientes portadores de olho seco, ou seja, as oscilações da temperatura corneal podem ser necessárias para a manutenção do conforto ocular normal ³⁶.

TRATAMENTO

Trata-se de uma doença crônica, cujo tratamento dificilmente conduz à cura definitiva, porém, com tratamento adequado, pode ser controlada de modo a preservar a visão e aliviar os sintomas.

Lubrificação ^{10, 40-43}

Atualmente existem inúmeras formulações de lágrimas artificiais. Muitas vezes, o paciente deve submeter-se a várias até encontrar a que lhe oferece maior conforto e benefício.

Os ingredientes ativos mais estudados são os derivados de celulose: metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose.

➤ Carboximetilcelulose 1% é um polímero aniônico que provê eletrólitos responsáveis pela manutenção da superfície ocular, porém pode interagir com metabólitos e debris da lágrima e formar precipitados insolúveis que são prejudiciais à superfície ocular.

➤ Hidroxipropilmetilcelulose 0,3-0,5% é um polímero neutro, altamente solúvel em água e com menor tendência a formar precipitados solúveis. Esta propriedade permite maior viscosidade e, portanto, maior estabilidade (permanece mais tempo), porém com maior desconforto.

➤ Álcool polivinílico 1-1,4% é um polímero com propriedade de adsorção sobre a superfície ocular. É pouco viscoso e portanto, mais confortável. Permanece aproximadamente uma hora e meia a duas horas após a instilação.

➤ Hialuronato de sódio 0,1% é preparado a partir do "healon" utilizado para cirurgia intraocular. Seu uso em pacientes portadores de olho seco melhora a coloração com fluoresceína, mas não com rosa bengala, de modo que a indicação do hialuronato de sódio para esta finalidade é bastante controversa.

➤ Ácido poliacrílico é disponível sob a forma de um gel que, em contato com a superfície ocular, torna-se fluido. De consistência relativamente mais viscosa, permanece cerca de 4 a 6 horas após instilação.

➤ Bastões de hidroxipropil metilcelulose (lacriserts) são bastões que liberam lentamente a lágrima artificial. Em contato com a superfície ocular, o efeito pode durar de 6 a 12 horas. Requer habilidade do paciente para sua colocação e, por ser muito viscoso, é comum a queixa de embaçamento visual.

➤ Pomadas lubrificantes (óleo mineral, petrolato, lanolina) podem ser aplicadas antes de dormir, porque muitos pacientes têm mais sintomas ao acordar, provavelmente devido à diminuição de produção de lágrima durante o sono.

Em geral, as preparações menos viscosas são melhor toleradas, principalmente nos casos mais leves de olho seco, porém são menos estáveis e requerem instilação mais freqüente, o que pode ser um transtorno para os casos mais graves.

É importante lembrar o papel dos preservativos (cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, poliquad) na formulação das lágrimas artificiais, com a finalidade de aumentar sua durabilidade e retardar o crescimento de microorganismos. Suas concentrações nas soluções normalmente é muito baixa, porém em um epitélio já comprometido, como freqüentemente ocorre na ceratoconjuntivite seca, seu uso regular pode induzir doença iatrogênica de superfície ocular.

Produtos sem preservativos podem ser formulados a custo mais elevado, porém devem ser recomendados para pacientes que necessitam uso freqüente de lágrima artificial (mais de 3 a 4 vezes ao dia por tempo prolongado ou indefinido).

Portanto, a lágrima artificial ideal seria a que fosse mais bem tolerada, estável, sem ser irritante, sem preservativos e a um custo baixo, acessível para a maior parte da população.

Estimulação da lágrima⁴⁰

Agentes lacrimomiméticos (pilocarpina e bromexina tópica e sistêmica) estão sob investigação para pacientes que tenham um mínimo de secreção lacrimal funcionante.

Preservação da lágrima

➤ Oclusão canalicular^{44,45}

Indicada especificamente para tratamento de olho seco por deficiência aquosa, porém realizada, de modo geral, em qualquer tipo de olho seco, uma vez que as deficiências são interrelacionadas.

Para evitar epífora, recomenda-se inicialmente a oclusão temporária de um canalículo (preferencialmente o inferior, por ser de mais fácil acesso e, de acordo com muitos estudos, por ser responsável pela maior parte da drenagem) e caso se obtenha bom resultado, parte-se para oclusão permanente.

Métodos de oclusão:

- *Tampão*: Podem ser utilizados implantes absorvíveis (celulose, colágeno, "catgut") e inabsorvíveis (cianoacrilato, polietileno).

Bastões de celulose dissolvem-se em cerca de 6 a 12 horas, quando colocados no fundo de saco conjuntival inferior e em 12 a 18 horas no canalículo.

Implantes de colágeno sofrem degradação em 3 a 5 dias, mas existem relatos de até duas semanas.

"Catgut" 4.0 pode ser colocado no canalículo e absorve-se em 7 a 10 dias.

"Plugs" inabsorvíveis de silicone, teflon, metilmetacrilato podem também ser utilizados.

- *Cirurgia*: Pode ser feita sutura do ponto lacrimal com mononylon 10.0 ou exérese do canalículo.

- Oclusão térmica: Cautério, diatermia e "laser" produzem oclusão do canalículo por destruição e encurtamento de sua parede.

➤ Óculos com painéis de proteção lateral^{41,46,47}

Diminuem a evaporação, criando uma atmosfera umidificada no seu interior. Indicados para casos severos. Máscaras de mergulho também podem ser utilizadas, porém a estética não é boa.

Acetilcisteína 10-20%

Aplicada 4 a 5 vezes ao dia, pode diminuir a viscosidade do filme lacrimal, porém a própria solução tende a ser irritante.

Antiinflamatórios⁴⁰

Corticóides e antimetabólitos, em geral, não são utilizados no tratamento de olho seco, exceto nos casos de SS associada a inflamação severa com esclerite e ceratite e processos inflamatórios intensos de superfície ocular, como penfigóide.

Lente de contato terapêutica⁴⁸

Pode ser utilizada para prover cobertura úmida e troca de fluido com o epitélio, nos casos de ceratite filamentar resistente a tratamento. Pode, entretanto, predispor a infecção e desconforto, razão pela qual não é rotineiramente indicada.

Retinol^{41,49}

Aplicação tópica de retinol está sob investigação para reverter alterações das células conjuntivais nos pacientes portadores de olho seco.

Estrógenos^{10,12}

Não há comprovação de que a administração tópica ou sistêmica de estrógeno promova melhora do olho seco.

Imunoterapia⁴¹

Uso de ciclosporina e interferon parece ser uma das mais promissoras formas de tratamento, pois permite tratar diretamente a doença de base, em certos casos.

Fator de crescimento epidérmico⁴¹

Presente na lágrima normal, parece ter papel importante na manutenção e na cicatrização do epitélio. Uma vez que pacientes com olho seco têm quantidade reduzida de lágrima, o epitélio pode receber o fator de crescimento em quantidade insuficiente. Seu uso em pacientes com olho seco está sob investigação, mas os resultados preliminares não são promissores.

CONCLUSÃO

É fundamental que se valorizem os sintomas, uma vez que os sintomas do paciente portador de olho seco são geralmente vagos.

Doenças sistêmicas devem ser sempre investigadas.

Os testes diagnósticos são muitos e nenhum pode ser considerado definitivo e único. Ideal seria que pudéssemos de rotina realizar pelo menos o teste de Schirmer I e II, coloração com rosa bengala, pesquisa de drenagem e osmolaridade da lágrima. Porém nem sempre todos estes testes estão à disposição, de modo que recomenda-se, pelo menos, o teste de Schirmer I e II, coloração com rosa bengala e fluoresceína e a medida do tempo de rotura do filme lacrimal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemp MA. Dry eye syndromes: treatment and clinical trials. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:553-9.
2. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):37-56.
3. Abelson M & Knight E. Dry eye therapy evaluation of current directions and clinical trials. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:431-6.
4. Wolff E. The mucocutaneous junction of the lid and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1946;66:291-308.
5. Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:231-8.
6. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:239-47.
7. Prydal JI & Campbell FW. Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1996-2005.
8. Prydal JI, Artal P, Woon H & Campbell FW. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2006-11.
9. Chen HB, Yamabayashi S, Ou B, Tanaka Y, Ohni S & Tsukahara S. Structure and composition of rat precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:381-7.
10. Tabbara KF & Wagoner MD. Diagnosis and management of dry eye syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1996;61:75.
11. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, Katagiri S, Kawashima Y & Saito I. Increased levels of Epstein Baar virus DNA in lacrimal glands of Sjögren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scandinavia* 1995;73:425-30.
12. Warren DW. Hormonal influences on the lacrimal gland. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):19-26.
13. Rocha FJ, Sato EH, Sullivan BD & Sullivan DA. Comparative efficacy of androgen analogues in suppressing lacrimal gland inflammation in a mouse model (MRL/l yr) of Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:697-700.
14. Sato EH, Ariga HH & Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expression in lacrimal glands of MRL/MP-lpr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(8):2537-45.
15. Vendramini AC, Soo CH & Sullivan DA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3002.
16. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol* 1966;62:47-60.
17. Clinch TE, Benedetto DA, Felbey NT & Laibson PR. Schirmer's test: a closer look. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1383-6.
18. Lamberts DW, Foster CS & Perry HD. Schirmer test after topical anesthetic and the tear meniscus in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1082-5.
19. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
20. Tsubota K. The importance of the Schirmer test with nasal stimulation. *Am J Ophthalmol* 1991;111(1):106-8.
21. Adamson TC, Fox RI, Frisman DM & Howell FV. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1983;130:204.
22. Berfort R & Mendes NF. T and B lymphocytes in the human conjunctiva and lacrimal gland. In: Silverstein A, O'Connor RG, eds. *Immunology and Immunopathology of the Eye*. New York: Masson Publishing, 1979;287.
23. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F & Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis and Rheum* 1986;29(5):577-85.
24. Xu KP, Yagi Y & Tsubota K. Decreased in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15(3):235-9.
25. Lemp MA & Hamill JR. Factors affecting tear break up in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89:103-5.
26. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR & Gilbert DJ. A non invasive instrument for clinical assessment of the pre corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:9-12.
27. Feenstra RPC & Tseng SCG. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992; 110:984-93.
28. Manning FJ, Webely SR & Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1953-7.
29. Tseng SCG. Evaluation of the ocular surface in dry eye conditions. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):57-69.
30. Xu KP & Tsubota K. Correlation of the tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1042-5.
31. Xu KP, Yagi Y, Toda I & Tsubota K. Tear function index. *Arch Ophthalmol* 1995; 1134:84-8.
32. Tsubota K & Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8.
33. Tsubota K & Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50.
34. Gilbard JP, Farris FL & Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81.
35. Tabbara KF & Okumoto M. Ocular fernicy test: a qualitative test for mucus deficiency. *Ophthalmology* 1982;89:712-4.
36. Morgan PB, Tullo AB & Efron N. Infrared thermography of the tear film in dry eye. *Eye* 1995;19:615-8.
37. Fujishima H, Toda I, Yamada M, Sato N & Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *Br J Ophthalmol* 1996;80:29-32.
38. Yagi Y, Fujishima H, Shimazaki J & Tsubota K. Cooled eye drops reduce corneal sensation and produce comfortableness. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1994;35:1671.
39. Lemp MA. Management of the dry eye patient. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):101-13.
40. Lemp MA. Recent developments in dry eye management. In: Cavanagh HD, ed. *Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York: Raven Press Ltd, 1988;9-13.
41. Tsubota K. New approaches in dry eye therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):115-28.
42. Sibley M. Artificial tear issues. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:437-40.
43. Toda I, Shinozaki N & Tsubota K. Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren's syndrome. *Cornea* 1996;15(2):120-8.
44. Murube J & Murube E. Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 1996;40(6):463-80.
45. Diamond JP, Morgan JE, Virjee J & Easty DL. Canalicular occlusion with cyanoacrylate adhesive: a new treatment for the dry eye. *Eye* 1995;9:126-9.
46. Tsubota K, Yamada M & Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry eye patients. *Cornea* 1994;13(3):197-201.
47. Korb DR, Greiner JV, Glonek J, Esbah R, Finnemore VM & Whalen AC. Effect of periocular humidity in tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15(2):129-34.
48. Faarris RL. Contact lenses and the dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34(1):129-36.
49. Tseng SCG, Maumenee DE, Stark WJ. Topical retinoids treatment for various dry eye disorders. *Ophthalmology* 1985;92:917-27.

Agradecimento especial ao Dr. Kazuo Tsubota pela colaboração na revisão deste tema.