

Resumo

Relatório do Workshop Internacional sobre

# Disfunção das Glândulas Meibomianas

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron,  
Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota,  
Michael A. Lemp e David A. Sullivan



## Resumo

# Relatório do Workshop Internacional sobre Disfunção das Glândulas Meibomianas

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp e David A. Sullivan

Revisão da tradução para Português: David Lopes

## Prefácio



**Jorge Palmares**  
Hospital Privado da Boavista (HPP)

A *Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS)*, uma entidade sem fins lucrativos, organizou, ao longo de 2 anos, vários workshops em que intervieram mais de 50 experts mundiais, interessados na Disfunção da Glândula Meibomiana (DGM). Deste esforço conjunto resultou o relatório publicado na *IOVS (Investigative Ophthalmology & Visual Science - Março 2011)*.

Tal como no *Dry Eye Workshop (DEWS)* os objectivos principais deste *workshop* eram definir e classificar a DGM, estabelecer um consenso sobre o funcionamento da glândula de Meibomius, tanto na saúde, como na doença, e divulgar estes conhecimentos na comunidade científica.

A DGM é a principal causa da doença do olho seco em todo o mundo, mas que não reúne um consenso global na sua definição, classificação, diagnóstico e, conseqüentemente, no seu tratamento. É uma doença da superfície ocular, prevalente, crónica e difusa, que provoca alteração do filme lacrimal, com sintomas de irritação ocular, inflamação (duvidosa e controversa), com potencial impacto no bem-estar e na qualidade-de-vida dos doentes.

O interesse no conhecimento da prevalência, distribuição geográfica e factores de risco da DGM só recentemente começou a surgir. O mesmo se passou com a doença da superfície ocular e olho seco, em que a investigação clínico-laboratorial,

estratégias para a sua prevenção e tratamento cresceram de forma exponencial.

Embora descrita há mais de 100 anos, os estudos populacionais da DGM existentes são insuficientes para calcular a sua incidência e prevalência, porque não há consenso quanto à definição e ao estudo clínico standardizado desta doença. Ainda não há concordância no teste gold standard para o diagnóstico da DGM. A prevalência de DGM é mais elevada nas populações asiáticas (> 60%), enquanto nos caucasianos varia entre 3,5% e 19,9%.

A comunidade médica tem que se focalizar mais no conhecimento das inter-relações entre os sintomas da DGM e a osmolaridade lacrimal, os potenciais biomarcadores e os factores de risco (a DGM é um factor de risco ou causa da doença do olho seco? Ou a doença do olho seco é factor de risco ou causa de DGM?).

É sabido que 50% dos utilizadores de lentes de contacto têm frequentemente sintomas de olho seco, que poderá ser devido à DGM, uma vez que as lentes de contacto têm efeito prejudicial na função da camada lipídica, que estabiliza e impede a evaporação do filme lacrimal, o que provoca muitas vezes desconforto ocular. A insuficiente camada lipídica pode aumentar a evaporação, a hiperosmolaridade e instabilidade do filme lacrimal, a inflamação e o crescimento bacteriano na margem palpebral.

Este relatório propõe uma classificação da DGM, baseada na secreção glandular, em 2 categorias: estadio hipo-secretório ou obstrutivo e estadio hiper-secretório. O estadio obstrutivo é influenciado por factores endógenos (idade, sexo, alterações hormonais) ou factores exógenos (medicação tópica).

Os factores oftálmicos importantes são a blefarite anterior, o uso de lentes de contacto, o *Demodex folliculorum* e

o olho seco. São de realçar, como factores sistémicos, a deficiência androgénica, menopausa, envelhecimento, síndrome de Sjögren, colesterol, psoríase, atopia, rosácea, hipertensão e hiperplasia benigna da próstata. A associação de fármacos com a DGM inclui antiandrogénios, terapia hormonal pos-menopausa, anti-histamínicos, psicofármacos e retinóides. A dieta com ácidos gordos  $\omega$ -3 parece ser protectora.

Para auxiliar o diagnóstico diferencial de sintomas relacionados com DGM, como o olho seco evaporativo e o olho seco por deficiência aquosa, são necessários questionários sintomáticos (Ocular Surface Disease Index - OSDI; Dry Eye Questionnaire - DEQ), colorações vitais, teste de Schirmer, medição do pestanejo, do menisco lacrimal e da osmolaridade.

O tratamento da DGM varia muito de continente para continente, pelo que as tabelas propostas neste relatório, serão muito úteis para estabelecer o estadió da doença e orientar o tratamento através de um algoritmo.

A falta de consenso na terminologia e nos testes usados nos ensaios clínicos da DGM limita muito o estudo e a comparação de resultados, pelo que a recomendação final do relatório inclui objectivos bem definidos, nomeadamente para distinguir a DGM do olho seco, utilizando testes quantitativos (osmolaridade, meibografia, interferometria, OCT de alta resolução, etc.) e técnicas para discriminar diferenças no meibum.

Futuramente, os ensaios clínicos para a avaliação de tratamentos da DGM, muitas vezes subdiagnosticada, devem ser prospectivos, randomizados e duplamente-cegos, incluindo um questionário específico e uma graduação estandardizada para sinais e sintomas. Deste modo, poderemos determinar a história natural da DGM, clarificar a associação entre DGM e o olho seco, avaliar a viabilidade e a validade clínica dos biomarcadores dos lipídicos e proteínas e abrir novas perspectivas no tratamento destes doentes.

**Jorge Palmares**

Hospital Privado da Boavista (HPP)

## Resumo

# Relatório do Workshop Internacional sobre Disfunção das Glândulas Meibomianas

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp e David A. Sullivan

Revisão da tradução para Português: David Lopes

## Introdução

A disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) pode muito bem ser a principal causa da doença do olho seco em todo o mundo. Apesar de este problema influenciar a saúde e o bem-estar de milhões de pessoas, não existe um consenso global quanto à definição, classificação, diagnóstico ou terapia da DGM. Para alcançar esse consenso, a *Tear Film & Ocular Surface Society* (TFOS; <http://www.TearFilm.org>), uma organização sem fins lucrativos, lançou o Workshop Internacional sobre a DGM ([www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html](http://www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html)). Este tinha por objectivos:

- Realizar uma avaliação baseada na evidência da estrutura e da função da glândula meibomiana na saúde e na doença,
- Desenvolver uma verdadeira compreensão da definição e classificação da DGM,
- Avaliar os métodos de diagnóstico, avaliação e graduação da gravidade da DGM,
- Desenvolver recomendações para a gestão e a terapia da DGM,
- Desenvolver normas adequadas de concepção de ensaios clínicos para avaliar as intervenções farmacológicas no tratamento da DGM, e
- Criar um resumo de recomendações para futuras investigações sobre DGM.

O Workshop sobre a DGM, que levou mais de dois anos a ser concluído, finalizou o seu relatório no final de 2010. Este trabalho envolveu mais de 50 peritos em investigação clínica e básica de todo o mundo. Os participantes foram divididos em subcomissões, analisaram dados publicados e examinaram os níveis de evidência. Os relatórios das subcomissões foram distribuídos a todos os participantes do Workshop, apresentados em fórum aberto e discutidos de forma interactiva.

O relatório completo do Workshop é publicado em Inglês, nesta edição da *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.

O relatório também foi traduzido para Chinês, Holandês, Francês, Alemão, Grego, Italiano, Japonês, Polaco, Português, Espanhol, Russo e Turco, e essas traduções encontram-se no site da TFOS.

Apresenta-se a seguir um resumo das conclusões e recomendações do Workshop Internacional da TFOS. O material aqui apresentado é um resumo do relatório completo, conseqüentemente, detalhes e referências adicionais podem ser encontrados em acesso livre na versão online.

## Definição e Classificação da Disfunção das Glândulas Meibomianas

*A Disfunção das Glândulas de Meibomius (DGM) é uma anomalia crónica, difusa das glândulas meibomianas, geralmente caracterizada por uma obstrução do ducto terminal e/ou alterações qualitativas/quantitativas da secreção glandular. Isso pode provocar uma alteração do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação clinicamente significativa, e uma doença da superfície ocular.*

Existem várias explicações baseadas na evidência para a terminologia utilizada nesta definição. O termo disfunção é usado porque a função das glândulas meibomianas é perturbada. O termo difuso é utilizado porque o distúrbio envolve a maioria das glândulas meibomianas. O envolvimento localizado das glândulas meibomianas, como no caso de um chalazion, tende a não causar anomalias do filme lacrimal ou das células epiteliais da superfície ocular, e por conseguinte não é considerado no contexto da DGM. A obstrução dos orifícios das glândulas meibomianas e dos ductos terminais, bem como as alterações qualitativas e/ou quantitativas da secreção das glândulas meibomianas, são identificadas como sendo os aspectos mais característicos da DGM. Além disso, os sintomas subjectivos de irritação ocular estão incluídos na definição porque são sintomas que preocupam grandemente o paciente, e muitas vezes o médico. A melhoria dos sintomas do paciente é o principal

objectivo do tratamento da DGM. O papel da inflamação na etiologia da DGM é controverso e incerto.

A literatura recente tem usado os termos “Blefarite posterior” e DGM como se fossem sinónimos, contudo estes não são permutáveis. “Blefarite posterior” é utilizado para descrever condições inflamatórias da margem posterior da pálpebra, das quais a DGM é apenas uma causa. Na sua fase inicial, a DGM pode não ser associada a sinais clínicos característicos da blefarite posterior. Nesta fase, os indivíduos afectados podem apresentar sintomas, ou serem assintomáticos e o problema ser considerado como subclínico. Consoante a evolução da DGM, os sintomas desenvolvem-se e podem tornar-se mais visíveis os sinais na margem da pálpebra, como alterações na facilidade de expulsão e na qualidade do meibum ou ainda hiperémia na margem da pálpebra. Nesta fase, diz-se que está presente uma blefarite posterior relacionada com a DGM.

Considera-se o termo DGM apropriado para descrever as anomalias funcionais das glândulas meibomianas. O termo “doença das glândulas meibomianas” é utilizado para descrever um leque maior de distúrbios das glândulas de Meibomius incluindo neoplasia e doenças congénitas. Ou-

tros termos como *meibomite* ou *meibomianite* descrevem um subconjunto de distúrbios da DGM associados à inflamação das glândulas meibomianas. Embora a inflamação possa ser importante na classificação e na terapia da DGM, esses termos não são suficientemente genéricos, visto que a inflamação nem sempre está presente.

A DGM pode ser classificada em função de alterações anatómicas, alterações patofisiológicas, ou da gravidade da doença. Qualquer sistema de classificação deve atender às necessidades tanto do médico quanto do investigador. Uma classificação baseada na patofisiologia é considerada como sendo a melhor para atender a essas necessidades.

Propõe-se uma classificação da DGM em duas categorias principais baseadas na secreção das glândulas meibomianas: 1) Estados de Baixa Secreção e 2) Estados de Alta Secreção (Figura 1). Os Estados de Baixa Secreção são ainda classificados como 1) Hiposecretor e 2) Obstrutivo, com subcategorias de Cicatricial e Não-Cicatricial. A DGM hiposecretora descreve um problema de secreção reduzida de meibum causado por anomalias nas glândulas meibomianas sem obstrução significativa. A DGM obstrutiva é causada pela obstrução do ducto terminal. Na forma

cicatricial, os orifícios do ducto são arrastados posteriormente para a mucosa, enquanto esses mesmos orifícios permanecem na sua posição normal na DGM não-cicatricial. A DGM hipersecretora, de Alta Secreção, é caracterizada pela secreção de um grande volume de lípidos na margem da pálpebra, **visível quando se aplica uma pressão no tarso durante o exame clínico**. Cada categoria de DGM também possui causas primárias, referindo-se a condições para as quais não existem causas subjacentes discerníveis ou etiologia.

Regra geral, a DGM pode causar alterações do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação e olho seco.

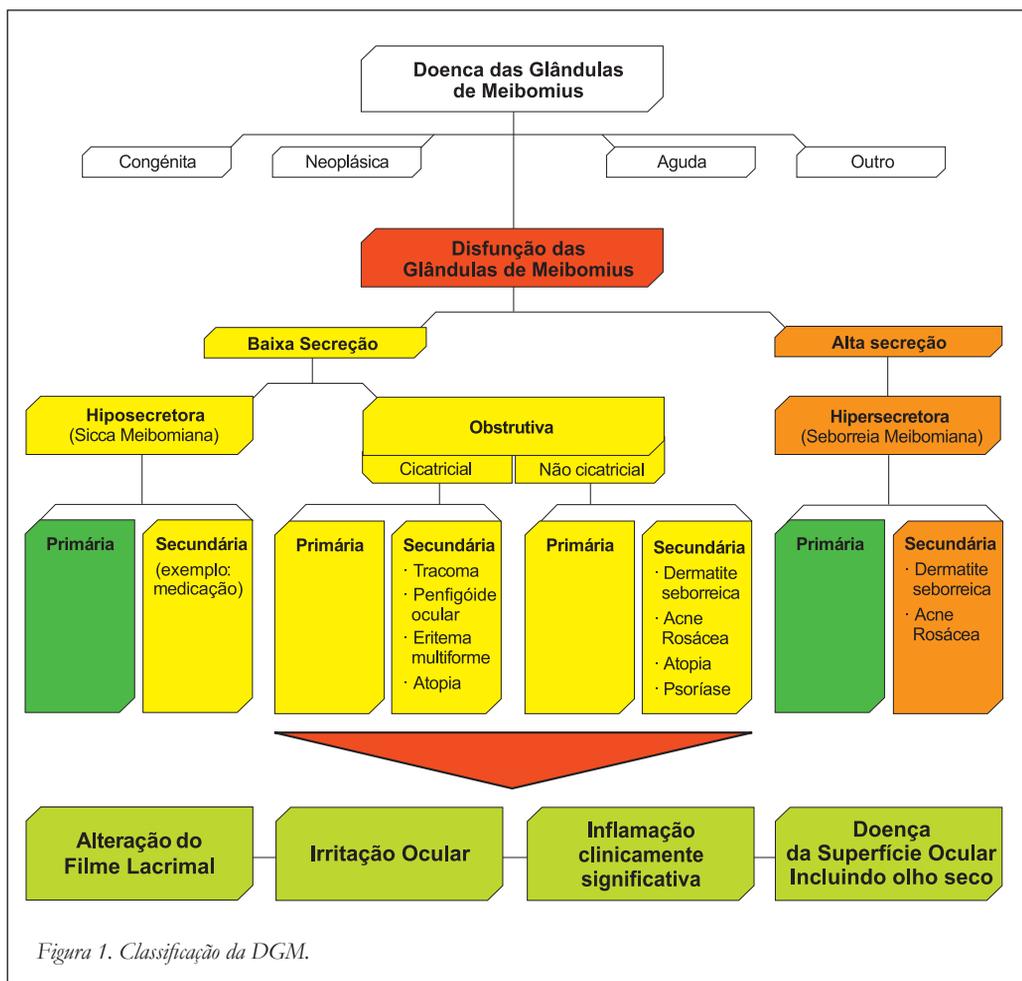


Figura 1. Classificação da DGM.

## Anatomia, Fisiologia e Patofisiologia da DGM

As glândulas de Meibomius são grandes glândulas sebáceas localizadas nas placas tarsais das pálpebras. Estas glândulas sintetizam e produzem activamente lípidos e proteínas para as margens das pálpebras superior e inferior, anteriormente à junção mucocutânea. Os lípidos glandulares espalham-se no filme lacrimal, promovendo a sua estabilidade e evitando a sua evaporação.

As glândulas meibomianas, ao contrário de outras glândulas sebáceas, não entram em contacto directo com os folículos pilosos. Cada glândula meibomiana consiste em vários ácinos secretores contendo meibócitos, ductulos laterais, um ducto central e um ducto excretor terminal que se abre na margem posterior da pálpebra.

O número e o volume das glândulas meibomianas é maior na pálpebra superior, em comparação com a inferior, mas falta ainda determinar a contribuição funcional relativa das glândulas das pálpebras superior e inferior para o filme lacrimal. E também se desconhece ainda a origem, ou as origens, das células estaminais para esta glândula.

As glândulas meibomianas são densamente inervadas, e a sua função é regulada por androgénios, estrogénios, progesterona, ácido retinóico e factores de crescimento, e provavelmente por neurotransmissores. As glândulas produzem lípidos polares e apolares através de um processo complexo e não completamente compreendido. Esses lípidos são segregados nos ductos por secreção holócrina. A libertação do meibum para a pálpebra ocorre com a contração muscular durante o movimento da pálpebra.

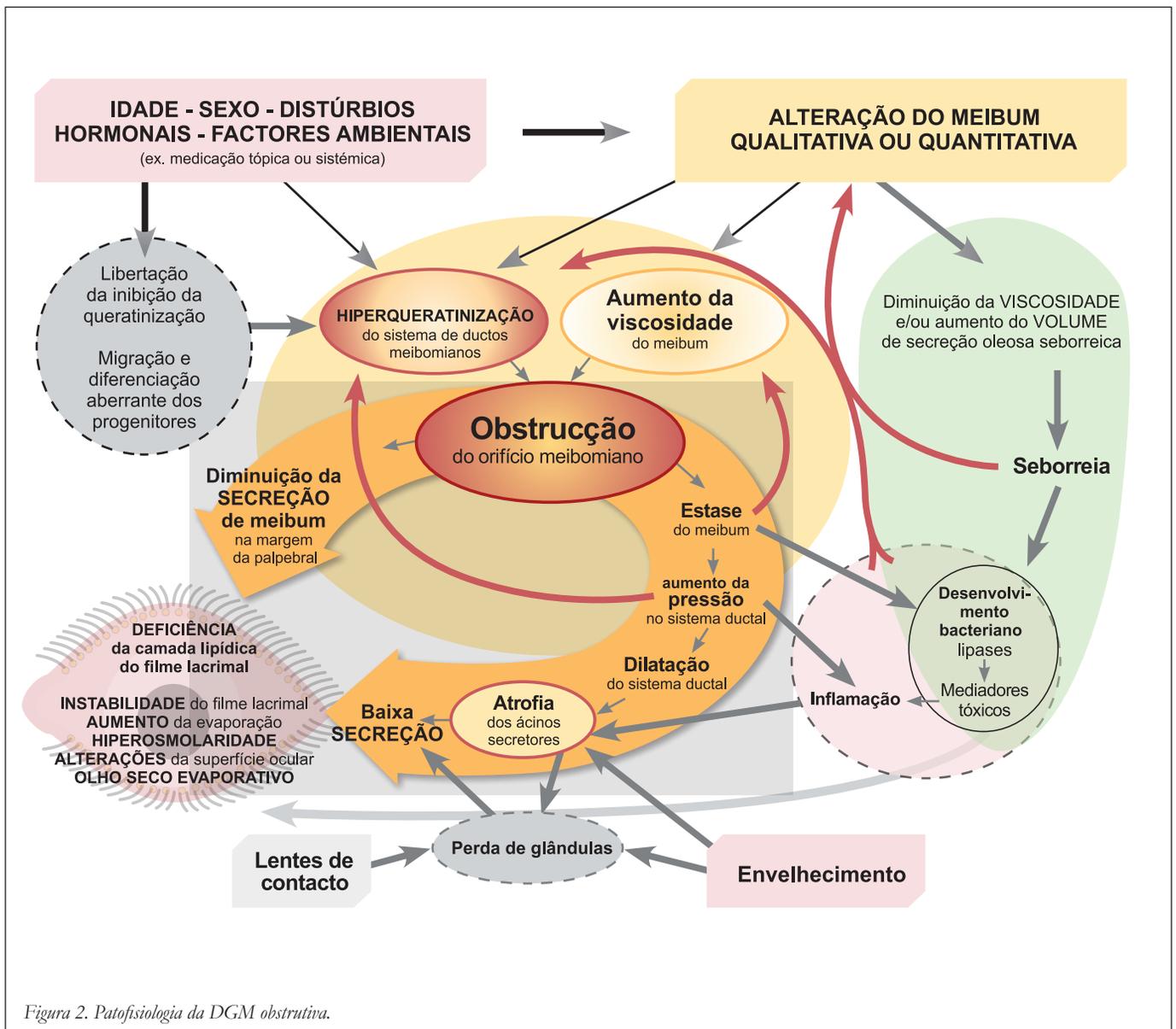


Figura 2. Patofisiologia da DGM obstrutiva.

## Lípidos do Filme Lacrimal e interações Lípidos-Proteínas na Saúde e na Doença

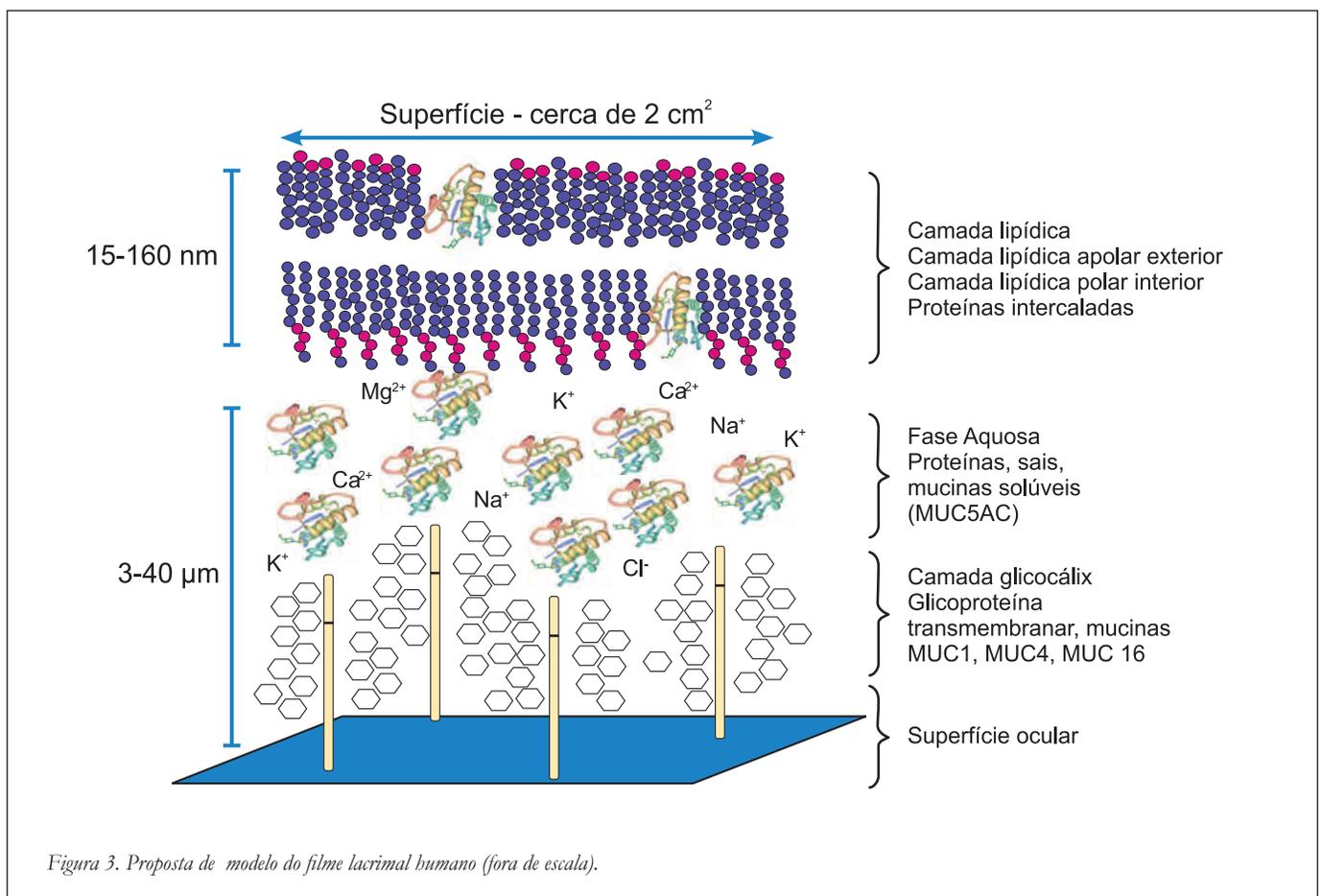
A disfunção da glândula meibomiana é causada principalmente pela obstrução do ducto terminal com meibum opaco e espesso contendo material celular queratinizado. Essa obstrução é, por sua vez, causada pela hiperqueratinização do epitélio ductal e pelo aumento da viscosidade do meibum (Figura 2). Este processo de obstrução é influenciado por factores endógenos como idade, sexo, distúrbios hormonais, bem como por factores exógenos como medicamentos tópicos. A obstrução pode causar dilatação cística intraglandular, atrofia dos meibócitos, perda da glândula e baixa secreção, efeitos que não implicam necessariamente células inflamatórias. O resultado final da DGM é uma disponibilidade reduzida de meibum na margem da pálpebra e no filme lacrimal.

As consequências da insuficiência de lípidos podem ser o aumento da evaporação, hiperosmolaridade e instabilidade do filme lacrimal, aumento do crescimento bacteriano na margem da pálpebra, olho seco evaporativo e inflamação e lesão da superfície ocular.

De um modo geral, a DGM é uma condição extremamente importante, frequentemente subestimada, e provavelmente a causa mais frequente da doença do olho seco.

As glândulas meibomianas são a principal fonte de lípidos do filme lacrimal humano. As secreções da glândula meibomiana são constituídas por uma mistura de vários lípidos polares e apolares que contêm colesterol e ésteres de cera, diésteres, triacilglicerol, colesterol livre, ácidos gordos livres e fosfolípidos. O meibum espalha-se sobre o filme lacrimal e permite retardar a evaporação do componente aquoso, preserva uma superfície óptica clara, e forma uma barreira para proteger o olho dos agentes microbianos e das matérias orgânicas como a poeira e o pólen.

A Figura 3 propõe um modelo do filme lacrimal humano. Este modelo incorpora proteínas (ex. lipocalina, lisozima, proteínas surfactantes B e C) intercaladas e/ou adsorvidas na camada lipídica externa. Estas interações das proteínas parecem influenciar as propriedades físicas e a tensão superficial da camada lipídica do filme lacrimal. O modelo proposto também apresenta uma longa cadeia de ácidos gordos (O<sup>-</sup>acil)-omega-hidroxi, que podem agir



na formação de uma subcamada lipídica tensioactiva intermediária entre os lípidos apolares mais externos e a camada aquosa do filme lacrimal.

Os padrões lipídicos do meibum humano apresentam muitas semelhanças entre os indivíduos normais, mas podem ser diferentes daqueles das pessoas com DGM. Algumas dessas diferenças podem ser causadas por um aumento da presença de certos tipos de bactérias comensais da pálpebra que podem hidrolisar os lípidos. De facto, a capacidade dos antibióticos para inibir enzimas lipolíticas bacterianas pode explicar a eficácia desses medicamentos no tratamento da DGM.

Os perfis lipídicos do meibum humano diferem dos do filme lacrimal. Particularmente, estão ainda por determinar as quantidades absoluta e relativa de lípidos polares em ambos o meibum e o filme lacrimal.

Outro atributo dos lípidos do filme lacrimal é o facto de parecerem ser essenciais para facilitar e dar conforto no uso de lentes de contacto, mas também formarem depósitos nessas lentes. É possível que o próprio uso de lentes de contacto possa perturbar as glândulas meibomianas e/ou a camada lipídica e causar evaporação do filme lacrimal e desconforto da superfície ocular.

## Epidemiologia e Riscos Associados da DGM

Embora a etiologia da DGM possa diferir daquela da doença do olho seco com deficiência aquosa (que se deve a uma produção insuficiente da glândula lacrimal), as duas doenças partilham muitas características clínicas, incluindo sintomas de irritação da superfície ocular e flutuação visual, estabilidade alterada do filme lacrimal, e lesão potencial da superfície ocular. Quando a DGM atinge um grau suficiente, pode dar origem ao segundo maior subtipo de doença do olho seco, o olho seco “evaporativo”. Estes subtipos não são mutuamente exclusivos.

A investigação epidemiológica da DGM tem sido limitada pela falta de uma definição consensual ou avaliação clínica padronizada que caracterize esta doença. São escassas as evidências sobre a história natural da DGM, o processo real que causa a DGM, assim como sobre o momento em que os sintomas se desenvolvem realmente durante o processo da doença. Também não se sabe claramente se os sintomas de DGM começam no início ou depois da lesão da glândula meibomiana e da alteração da secreção de meibum ou se, em vez disso, surgem devido a lesões subsequentes de outros tecidos da superfície ocular.

A prevalência registada de DGM varia muito. Observa-se notavelmente que a prevalência da DGM parece ser muito maior nas populações asiáticas (Tabela 1), variando de 46,2 para 69,3% em vários estudos demográficos. Em contraste, a prevalência nos caucasianos varia de 3,5% para 19,9%. Muitas pessoas com os sinais clínicos da DGM também têm sintomas sobrepostos da doença do olho seco.

Um número de factores oftálmicos, sistémicos e relacionados com a medicação podem coexistir com, ou plausivelmente contribuir para, a patogénese da DGM. Os factores oftálmicos podem incluir blefarite anterior, uso de lentes de contacto, *Demodex folliculorum* e doença do olho seco. Os factores sistémicos que podem favorecer a DGM incluem, entre outros, deficiência androgénica, menopausa, envelhecimento, síndrome de Sjögren, níveis de colesterol, psoríase, atopia, rosácea, hipertensão e hiperplasia benigna da próstata (HBP). Medicamentos associados com a patogénese da DGM incluem antiandrogénios, medicamentos utilizados para tratar HBP (ex. antiandrogénios), terapia hormonal pós-menopáusia (ex. estrogénios e progesterona), anti-histamínicos, antidepressivos e retinóides. Os ácidos gordos ómega-3 podem possivelmente ser protectores.

Para resumir, a DGM parece ser um problema prevalente que pode afectar consideravelmente o bem-estar dos doentes. Contudo, mesmo as informações básicas a respeito da sua prevalência, distribuição demográfica e geográfica, factores de risco, e impacto sobre a saúde ocular e a qualidade de vida começam apenas agora a surgir. O mesmo se dizia da doença do olho seco há mais de uma década, mas desde então os esforços de investigação têm-se desenvolvido exponencialmente. Estamos confiantes de que chegou também o momento de iniciar um estudo sistemático da DGM também. Será através deste tipo de esforços que se adquirirá uma melhor compreensão da doença, e que começarão a ser desenvolvidas estratégias de prevenção e tratamento.

## Diagnóstico da DGM

O diagnóstico da DGM, quer seja isolada ou associada a lesão da superfície ocular ou olho seco, deve ser encarado no contexto do diagnóstico de qualquer tipo de doença da superfície ocular e os testes devem ser realizados numa ordem que minimize a medida em que um teste influencia o teste seguinte. Apresenta-se na Tabela 2, a seguir, uma série de testes recomendados para serem usados no diagnóstico da DGM e nos distúrbios relacionados com a DGM, incluindo o olho seco evaporativo.

Estudo	Participantes	Etnia	Parâmetros	Prevalência	Idade (anos)
Beijing Eye Study	1.957	Chineses do continente	Telangiectasia (assintomática) Telangiectasia (sintomática para olho seco)	68%; 69,3%	>40
Estudo Japonês	113 pensionistas	Japoneses	Perda da glândula, facilidade de expulsão e natureza da secreção de meibum	61,9%	>60
Shih-Pai Eye Study	1.361	Chineses de Taiwan	Telangiectasia ou obstrução dos orifícios das glândulas meibomianas	60,8%	>65
Melbourne Projecto Deficiência Visual	926	Caucasianos	Tempo de ruptura da lágrima <1 SD (10 seg) Tempo de ruptura da lágrima <1.5 SD (8 seg)	19,9% 8,6%	40-97
Salisbury Avaliação Visual	2.482	Caucasianos	Obstrução ou crosta da glândula meibomiana (grau 2,3)	3,5%	>65

Tabela 1. Estudos demográficos que fornecem estimativas sobre a prevalência da DGM.

<b>Categoria testada</b>	<b>Teste(s) específico(s)</b>	<b>Testes para clínica de oftalmologia geral</b>	<b>Testes para unidade especializada</b>
<b>SINTOMAS</b>	Questionários	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.
<b>SINAIS</b>	Morfologia da pálpebra	Microscopia de lâmpada de fenda	Microscopia de lâmpada de fenda, microscopia confocal
<i>Função Meibomiana</i>	Massa da glândula Meibomiana		Meibografia
	Facilidade de expulsão das glândulas; Óleo expulso	Lâmpada de fenda	Lâmpada de fenda
	Reservatório da margem da pálpebra		Meibometria
	Espessura da camada lipídica do filme lacrimal, Tempo de distribuição, Taxa de distribuição	Interferometria, lâmpada de fenda	Interferometria, lâmpada de fenda Interferometria video
<i>Evaporação</i>	Evaporimetria		Evaporimetria
<i>Osmolaridade</i>	Osmolaridade	Aparelho TearLab, outro	Aparelho TearLab, outro
<i>Estabilidade</i>	Filme lacrimal	TFBUT; Índice de protecção ocular	TFBUT; Índice de protecção ocular
	Camada lipídica do filme lacrimal	Tempo de distribuição	Interferometria; taxa de distribuição; padrão
<i>Índices de volume e secreção</i>	Secreção lacrimal	Schirmer 1	Fluorofotometria/Taxa de eliminação da Fluoresceína
	Volume lacrimal	Não disponível	Volume por fluorofotometria
	Volume lacrimal	Altura do menisco	Raio de curvatura do menisco; meniscometria
	Eliminação lacrimal	Índice do filme lacrimal	Índice do filme lacrimal
<i>Superfície ocular</i>	Coloração da superfície ocular	Esquema Oxford; Esquema NEI/Industry	Esquema Oxford; Esquema NEI/Industry
<i>Inflamação</i>	Biomarcadores		Citometria de fluxo; técnica bead arrays; técnica microarrays; espectrometria de massa: citocinas e outros mediadores; interleucinas; metaloproteinases da matriz

Tabela 2. Testes especializados e não especializados para a DGM e doenças relacionadas com a DGM. Os testes da função glandular são apresentados em primeiro, seguidos dos testes dos distúrbios relacionados como o olho seco.

## Testes para o diagnóstico da DGM

Para os adultos assintomáticos é adequado incluir a expressão da glândula (ex. pela aplicação de uma pressão digital moderada na parte central da pálpebra inferior) na avaliação de rotina do paciente, para detectar DGM assintomática, não óbvia. O diagnóstico da DGM pode necessitar que o paciente seja avaliado também para lesão da superfície ocular e olho seco, usando as técnicas adequadas de diagnóstico.

Para os pacientes com sintomas de superfície ocular ou sinais morfológicos na pálpebra de DGM (ex. obstrução dos orifícios e outros sinais nos orifícios ou margem palpebral), deverá ser avaliada a funcionalidade das glândulas meibomianas através de uma pressão digital no terço central ( $\pm$  nasal) das pálpebras inferior/superior, para determinar a extensão e a severidade da DGM (facilidade de expulsão e qualidade da secreção). Isso deve ser realizado através de uma pressão digital moderada ou de técnica padronizada. O paciente deverá ainda ser avaliado para verificar evidências de lesão da superfície ocular e olho seco.

### Testes para o diagnóstico de olho seco relacionado com DGM

Recomenda-se uma abordagem de dois níveis para o diagnóstico do olho seco relacionado com DGM. Na primeira etapa, os indivíduos normais são separados dos pacientes com olho seco de qualquer tipo (olho seco genérico). A segunda etapa envolve o diagnóstico diferencial do olho seco evaporativo relacionado com DGM em relação ao olho seco com deficiência aquosa.

São propostas duas abordagens, uma adequada para profissionais que trabalham em clínica oftalmológica geral e outra para investigadores que trabalham em unidades especializadas. A base de evidências dos testes propostos varia em função das necessidades da situação clínica.

Indica-se seguidamente a sequência adequada de testes a realizar em clínica oftalmológica geral para o diagnóstico de doença relacionada com DGM, em pacientes com sintomas de doença da superfície ocular:

1. Aplicação de um questionário de sintomas
2. Medição da taxa de pestanejo e cálculo do intervalo entre cada pestanejo
3. Medição da altura do menisco lacrimal inferior
4. Medição da osmolaridade lacrimal (se disponível)
5. Instilação de fluoresceína e medição do tempo de ruptura do filme lacrimal (TFBUT) e Índice de Protecção Ocular

6. Graduação da coloração da fluoresceína na córnea e na conjuntiva
7. Teste Schirmer ou outro (teste da linha vermelha de fenol)

Um resultado positivo (anormal) dos testes 1, 4, 5 e 6 fornece provas parciais da presença de olho seco genérico, sem especificar se se trata de olho seco com deficiência aquosa ou olho seco evaporativo. Evidências para olho seco com deficiência aquosa podem ser obtidas pela medição do fluxo lacrimal ou por uma avaliação do volume aquoso tendo por base a altura do menisco lacrimal ou o teste de Schirmer.

8. Se a DGM não tiver sido caracterizada (sintomática/ assintomática) numa visita prévia, pode ser avaliada no final da sequência seguinte:
  - i. Quantificação das características morfológicas da pálpebra.
  - ii. Expressão: quantificação da facilidade de expulsão e qualidade do meibum.
  - iii. Meibografia: quantificação da perda glandular.

Se os testes sugerirem o diagnóstico de olho seco genérico e os testes do fluxo lacrimal e volume forem normais, deduz-se a presença de olho seco evaporativo e a quantificação da DGM indicará a contribuição das glândulas meibomianas. Esta sequência de testes também permite realizar um diagnóstico de DGM sintomática, com ou sem coloração da superfície ocular e com ou sem olho seco. Os níveis de graduação para cada teste podem ser usados para controlar a doença durante o tratamento.

Uma série de testes “ideal” ou global para os especialistas da córnea ou para os investigadores que realizam ensaios clínicos, é também proposta para as clínicas que têm acesso a um maior leque de equipamentos de diagnóstico. Alguns dos testes mencionados são alternativos e mais baseados na investigação. Sugere-se mais uma vez que o diagnóstico seja realizado em duas etapas, primeiro para diagnosticar olho seco genérico, depois para determinar o subtipo em função do grau de DGM.

Esta série de testes consiste numa avaliação de sintomas (ex. OSDI, DEQ) e medições da osmolaridade, secreção, volume, estabilidade e evaporação das lágrimas. Testes da lesão da superfície ocular, como a coloração da córnea e conjuntiva, também estão incluídos na série de testes. Testes de mediadores inflamatórios, a presença de marcadores de células inflamatórias, e outras análises de espectrometria de massa das proteínas e dos lípidos também podem ser usados para fornecer informações sobre o estado de inflamação global da superfície ocular, embora a relação com a

DGM não seja especificamente conhecida nesse momento. São igualmente recomendadas medições específicas da produção lacrimal para o diagnóstico do olho seco com deficiência aquosa.

## Gestão e Terapia da DGM

O tratamento da disfunção das glândulas meibomianas varia muito entre os oftalmologistas nos vários continentes. A comunicação insuficiente torna difícil avaliar os padrões de tratamento adequadamente, mas a maior parte dos profissionais concorda que o subdiagnóstico é comum e o acompanhamento clínico irregular.

Sem definições geralmente aceites para um sistema de estadiamento da gravidade clínica da DGM, é difícil propor um plano de tratamento baseado nas fases da doença. No entanto, na esperança de ajudar os oftalmologistas que pretendem utilizar uma abordagem de tratamento lógica, baseada na evidência, propõe-se seguidamente um resumo das fases da doença (Tabela 3) e algoritmos de tratamento por fases (Tabela 4).

Na classificação das fases da doença, reconhece-se que é clinicamente difícil separar os efeitos da DGM e os efeitos da deficiência aquosa na superfície ocular. Além disso, doenças co-mórbidas estão frequentemente presentes. Assim, a Tabela 3 representa um quadro clínico da doença por fases. As condições co-mórbidas, definidas como “doenças mais”, podem necessitar de uma gestão simultânea através de um protocolo de cuidados padrão.

A Tabela 4 reflecte uma abordagem baseada na evidência para a gestão da DGM. Em cada nível de tratamento, a falta de resposta à terapia leva o tratamento para o nível seguinte. Um sinal [±] significa que as provas a favor do uso do tratamento são limitadas ou emergentes, pelo que o uso deverá basear-se na avaliação clínica. Um sinal [+] indica que o tratamento é apoiado por evidência nessa fase da doença. A qualidade do meibum expulso e a facilidade de expulsão do meibum são factores chave na avaliação clínica da DGM.

Conforme descrito na Tabela 4, a qualidade do meibum é avaliada em cada 8 glândulas do terço central da pálpebra inferior e a facilidade de expulsão do meibum é avaliada em 5 glândulas na pálpebra inferior ou superior. Os níveis de coloração numéricos referem-se a um nível somado de coloração da córnea e da conjuntiva expostas. Note-se que a coloração da córnea com fluoresceína instilada topicamente pode ocorrer em sujeitos normais esporadicamente, pelo que a coloração patológica deve ser considerada como uma coloração repetidamente observada da mesma porção ou de porção adjacente da córnea.

Com cada medicação sistémica, os efeitos sistémicos devem ser considerados. Com o algoritmo de tratamento acima mencionado em mente, a fototoxicidade do uso sistemático de derivados da tetraciclina, e os efeitos anticoagulantes dos ácidos gordos essenciais (AGE) são uma preocupação específica. Os AGE são suplementos nutricionais que mereceram muita atenção, mas com apenas um estudo clínico publicado até agora para apoiar a sua eficácia na DGM.

Fase da doença			
Fase	Grau de DGM	Sintomas	Coloração da Córnea
1	+ (facilidade de expulsão e qualidade de secreção minimamente alteradas)	Sem	Sem
2	++ (facilidade de expulsão e qualidade de secreção ligeiramente alteradas)	Mínimos a ligeiros	Sem a limitada
3	+++ (facilidade de expulsão e qualidade de secreção moderadamente alteradas)	Moderados	Ligeira a moderada; sobretudo periférica
4	++++ (facilidade de expulsão e qualidade de secreção severamente alteradas)	Marcados	Marcada; adicionalmente central
«DOENÇA MAIS»		Desordens coexistentes da superfície ocular e / ou das pálpebras	

Tabela 3. Resumo clínico das fases da DGM utilizado para orientar o tratamento.

FASE	DESCRIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
Fase 1	<p><b>Assintomático:</b> Ausência de sintomas de desconforto ocular, prurido ou fotofobia.</p> <p>Sinais clínicos da DGM baseados na expressão da glândula.</p> <p>Secreções minimamente alteradas: Grau <math>\geq 2</math> - <math>&lt;4^*</math></p> <p>Facilidade de expulsão: 1#</p> <p>Sem coloração da superfície ocular</p>	<p><b>Informar o paciente</b> acerca da DGM, do impacto potencial da dieta e do efeito dos ambientes de trabalho / casa na evaporação lacrimal, bem como a possível secura causada por certos medicamentos sistêmicos</p> <p><math>\pm</math> Considerar higiene das pálpebras incluindo aquecimento/ expressão como descrito abaixo</p>
Fase 2	<p><b>Sintomas mínimos a leves</b> de desconforto ocular, prurido ou fotofobia</p> <p>DGM Mínima a Leve.</p> <p>Características dispersas na margem da pálpebra</p> <p>Secreções levemente alteradas: Grau <math>\geq 4</math> - <math>&lt;8</math></p> <p>Facilidade de expulsão: 1</p> <p>Coloração da superfície ocular: nenhuma a limitada [DEWS 0-7; Oxford 0-3]</p>	<p><b>Aconselhar o paciente</b> a melhorar a humidade ambiente; otimizar os postos de trabalho e aumentar a ingestão de ácidos gordos omega-3 na dieta (<math>\pm</math>).</p> <p><b>Instituir higiene das pálpebras</b> com aquecimento das pálpebras (no mínimo quatro minutos, uma ou duas vezes por dia) seguido de massagem moderada a firme e expressão das secreções da GM (+).</p> <p><i>Tudo acima referido, mais:</i></p> <p><math>\pm</math> Lubrificantes artificiais (preferencialmente sem conservantes para uso frequente)</p> <p><math>\pm</math> Lubrificante emoliente tópico ou Spray lipossomal</p> <p><math>\pm</math> Azitromicina tópica</p> <p><math>\pm</math> Considerar derivados orais da tetraciclina</p>
Fase 3	<p><b>Sintomas moderados:</b> de desconforto ocular, prurido ou fotofobia com limitação da actividade</p> <p>DGM Moderada. Características da margem da pálpebra (obstrução, vascularidade)</p> <p>Secreções moderadamente alteradas: Grau <math>\geq 8</math> - <math>&lt;13^*</math></p> <p>Facilidade de expulsão: 2</p> <p>Coloração leve a moderada da córnea periférica e conjuntiva, frequentemente inferior [DEWS 8-23; Oxford 4-10]</p>	<p><i>Tudo acima referido, mais:</i></p> <p>+ Derivados orais da tetraciclina</p> <p><math>\pm</math> Pomada lubrificante ao deitar.</p> <p><math>\pm</math> Terapia Anti-inflamatória para olho seco como indicado</p>
Fase 4	<p><b>Sintomas marcados:</b> de desconforto ocular, prurido ou fotofobia com grande limitação da actividade</p> <p>DGM severa. Características da margem da pálpebra (perda glandular, deslocação)</p> <p>Secreções severamente alteradas: Grau <math>\geq 13^*</math></p> <p>Facilidade de expulsão: 3#</p> <p>Maior coloração da córnea e da conjuntiva, incluindo coloração central. [DEWS 24-33; Oxford 11-15]</p> <p>Sinais de inflamação: ex. uma hiperémia conjuntival moderada, flictenulas</p>	<p><i>Tudo acima referido, mais:</i></p> <p>+ Terapia anti-inflamatória para olho seco</p>

Continua na página seguinte

FASE	DESCRIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
«DOENÇA MAIS»	<b>Referem-se às condições específicas que ocorrem em qualquer Fase e que necessitam de tratamento. Podem ser causais ou secundárias à DGM, ou ocorrer incidentalmente</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doença inflamatória da superfície ocular exacerbada</li> <li>2. Queratinização das mucosas</li> <li>3. Queratite flictenular</li> <li>4. Triquíase (ex. na conjuntivite cicatricial, penfigóide ocular cicatricial)</li> <li>5. Chalazion</li> <li>6. Blefarite anterior</li> <li>7. Blefarite anterior relacionada com Demodex, com caspa cilíndrica</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pulsos de esteróides suaves como indicado</li> <li>2. Lentes de contacto terapêuticas/ lentes de contacto esclerais</li> <li>3. Terapia esteróide</li> <li>4. Depilação, crioterapia</li> <li>5. Esteróide intralesional ou excisão</li> <li>6. Antibiótico tópico ou antibiótico/esteróide</li> <li>7. Esfoliantes de óleo da árvore do chá</li> </ol>

Tabela 4. Algoritmo de Tratamento da DGM.

Isto também é válido para o uso de hormonas sexuais em que não há evidências de ensaios clínicos publicados quanto à sua eficácia e não existem produtos autorizados disponíveis. Por isso, o painel decidiu não atribuir esta modalidade de tratamento potencial a um grau de doença. Os riscos da terapia tópica crónica com corticosteróides (ex. indução da catarata, pressão intra-ocular elevada) são bem conhecidos. Consequentemente, o uso de tais medicamentos deve ser reservado ao tratamento das exacerbações agudas da DGM e esses não foram recomendados como terapia de doença crónica. Um controlo regular da pressão intra-ocular é obrigatório com o uso de corticosteróides tópicos.

A gestão das condições “Doença Mais” deve seguir determinados padrões e não se limita aos tratamentos referidos na Tabela 4.

## Ensaio Clínicos

Existem limitações significativas na avaliação da literatura disponível sobre metodologia dos ensaios clínicos na DGM. A falta de consenso na terminologia e a ampla gama de testes clínicos realizados nos ensaios clínicos envolvendo as glândulas meibomianas e a pálpebra criam discórdia na comparação dos resultados entre os estudos.

A Tabela 5 apresenta uma visão geral das áreas tópicas em ensaios clínicos (objectivos, elaboração, amostra, inclusão, exclusão, resultados, tratamentos e concepção estatística) que foram revistos nos 26 trabalhos identificados como ensaios clínicos envolvendo a DGM.

A recomendação para a elaboração de ensaios clínicos específicos para a DGM é de incluir objectivos bem definidos. Esses objectivos devem ser claramente enunciados e permitir responder de forma específica e concisa às perguntas. As questões / considerações importantes e básicas a levar em conta na elaboração dos ensaios clínicos sobre DGM são:

- Elaboração de estudos para fazer a distinção entre DGM e doença do olho seco. A revisão de ensaios clínicos sobre DGM sugerem que não existe um consenso claro; alguns estudos incluem indivíduos com olho seco, enquanto outros os excluem e outros ainda descuram totalmente o estado da superfície ocular. Os estudos que avaliam o papel provável da DGM no olho seco com deficiência aquosa e a sobreposição dos dois seriam bem-vindos.
- Dado que existe uma incerteza considerável entre a DGM e a doença do olho seco, os ensaios que avaliam a

associação entre a DGM e o olho seco seriam benéficos, como também ensaios observacionais para avaliar a história natural da DGM. Seria especialmente valioso um questionário sobre sintomas padronizado que pudesse fazer a discriminação entre a doença da pálpebra da DGM e a doença do olho seco.

- Também seria desejável desenvolver formas alternativas/indirectas de avaliar/testar a DGM. Medições precisas e repetíveis dos sintomas são um valor evidente como medida dos resultados, bem como directamente relevantes para a saúde do paciente. As medidas quantitativas da doença também podem ser úteis, especialmente se se puder demonstrar que a inversão melhora a saúde a longo prazo. Os exemplos incluem ferramentas que podem medir directamente a camada lipídica do filme lacrimal; interferometria; OCT (tomografia de coerência óptica) de alta resolução; ferramentas que podem medir a função visual, deterioração da acuidade visual entre dois pestanejos; e ferramentas que podem discriminar diferenças no meibum. Crucial no entanto seria realizar em primeiro lugar os estudos clínicos que demonstram a correlação entre os resultados desses testes e os resultados clínicos como sintomas ou sinais.

Geralmente, os ensaios clínicos mais adequados para a avaliação dos tratamentos da DGM são prospectivos, aleatórios, controlados com dupla ocultação. Até hoje, poucos ensaios têm seguido esses critérios, e não se sabe quando, ou se algum dia, os resultados desses ensaios em curso serão publicados.

Sugerimos as seguintes principais prioridades para futuros ensaios clínicos sobre DGM:

- Determinar a história natural da DGM,
- Esclarecer a associação entre DGM e doença do olho seco,
- Desenvolver um questionário específico e validado para sintomas da DGM,
- Criar uma classificação padronizada para a pálpebra e outros sinais na DGM,
- Avaliar a viabilidade e o valor clínico dos biomarcadores dos lípidos e das proteínas, e
- Validar resultados clínicos de substituição relacionados com a DGM.

QUESTÕES CHAVE	CONCLUSÕES
<b>Objectivo(s) do ensaio</b>	A maior parte dos estudos avaliados eram ensaios de tratamento intervencionista. Cerca de 1/3 eram comparativos (ex. compressas quentes ou lágrimas artificiais).
<b>Concepção do ensaio/metodologia</b>	Os estudos foram principalmente pequenos ensaios (<40 sujeitos) de curta (<3 meses) duração. Trata-se na maioria de estudos prospectivos, 3 utilizaram um plano de controlo aleatório, e 2 dupla ocultação.
<b>Amostra de estudo</b>	Em geral, os pacientes com doença crónica foram recrutados, mas os critérios de selecção não foram definidos uniformemente; alterações e sintomas da pálpebra foram as características clínicas mais comuns utilizadas no recrutamento/selecção.
<b>Crítérios de inclusão</b>	Não foram relatados critérios específicos e consistentes; os critérios mais comuns incluem sinais na margem da pálpebra (80%), achados de olho seco (50%), sintomas de desconforto/sensação de corpo estranho (46%).
<b>Crítérios de exclusão</b>	A classificação dos critérios de exclusão divide-se em três categorias diferentes: 1) Relação com doença ocular/uso de lentes de contacto (mais comum); 2) Iatrogénico (ex. cirurgia, 1/3 dos estudos); 3) Relação com doença sistémica/ gravidez (15%).
<b>Valores dos resultados</b>	Não foram assinalados resultados específicos e consistentes; os resultados mais comuns incluem sintomas (típicos do olho seco), sinais na margem da pálpebra e resultados clínicos de olho seco (Schirmer, TBUT): 1. Sintomas 2. TBUT 3. Secreção/expressão GM 4. Schirmer 5. Coloração da córnea 6. Obstrução das GM 7. Pálpebras 8. Avaliação da camada lipídica (ex. interferometria)
<b>Tratamento</b>	Na maioria dos estudos, não houve período de washout e não foram verificadas as recaídas; cerca de 1/2 permitiram o uso simultâneo de outro tratamento e 1/3 tiveram um tratamento no grupo de controlo. Foi observada uma grande variabilidade na duração do tratamento mas os ensaios farmacológicos tendem para ser mais longos, com mais acompanhamento.
<b>Estatísticas</b>	Existe um número limitado de ensaios clínicos aleatórios, controlados, disponíveis para comparação; com variáveis de resultados não uniformes e pequenas amostras, é difícil calcular o nível de efeito, potência ou tamanho de amostra necessário. Há poucas informações sobre a forma como foi tratada a falta de dados (ex. perda de acompanhamento, exclusão por não cumprimento).

Tabela 5. Questões chave e conclusões da subcomissão na revisão dos ensaios clínicos sobre DGM.



EDIFÍCIO EURO,  
RUA PEDRO ÁLVARES CABRAL, 24- 5ºF,  
2670-391 LOURES

[www.thea.pt](http://www.thea.pt)