



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

JOSÉ HENRIQUE CASEMIRO

**USO DE PVPI TÓPICA PARA ASSEPSIA EM INJEÇÕES
INTRAVITREAS SERIADAS E ALTERAÇÕES
DE SUPERFÍCIE OCULAR:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Londrina
2024

JOSÉ HENRIQUE CASEMIRO

**USO DE PVPI TÓPICA PARA ASSEPSIA EM INJEÇÕES
INTRAVÍTREAS SERIADAS E ALTERAÇÕES
DE SUPERFÍCIE OCULAR:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella.

Coorientador: Profa. Dra. Ana Paula Miyagusko Taba Oguido.

Londrina
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

J83u Casemiro, José Henrique.

Uso de PVPI tópica para assepsia em injeções intravítreas seriadas e alterações de superfície ocular: um estudo caso-controle / José Henrique Casemiro. - Londrina, 2024. 128f. : il.

Orientador: Antonio Marcelo Barbante Casella.

Coorientador: Ana Paula Miyagusko Taba Oguido.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Uso de PVPI tópico em assepsias para procedimentos oculares – Tese. 2. Doença do Olho Seco – Tese. 3. Injeções intravítreas seriadas - Tese. I. Casella, Antonio Marcelo Barbante . II. Oguido, Ana Paula Miyagusko Taba. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 61

JOSÉ HENRIQUE CASEMIRO

**USO DE PVPI TÓPICA PARA ASSEPSIA EM INJEÇÕES
INTRAVÍTREAS SERIADAS E ALTERAÇÕES
DE SUPERFÍCIE OCULAR:
UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Coorientador: Profa. Dra. Ana Paula Miyagusco
Taba Oguido
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Marco Aurelio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Elaine Regina Ferraresi Sampaio
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 14 de março de 2024.

Dedico este trabalho a todos os pacientes
que sofrem de transtornos oculares,
sejam eles decorrentes de olho seco ou
não. Que a ciência e a sua boa prática,
por médicos de boa índole, tragam alívio e
cura aos doentes.

AGRADECIMENTOS

Ao Criador, por proporcionar aos homens inteligência e caráter. A ciência é fruto de uma análise sistemática e introspectiva. Jamais existiria se fôssemos apenas irracionais e instintivos. Mesmo em tempos obscuros de muita aparência, pseudociência e mercantilismo, a verdadeira ciência ainda respira com força para resistir aos desvios que a humanidade tem copiosamente buscado a si.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella pela disponibilidade, competência, pela orientação e por fornecer o subsídio humano e científico necessários ao estudo.

A minha co-orientadora, Profa. Dra. Ana Paula Oguido por ter concordado em ser um apoio e um ponto crítico a toda a pesquisa, fornecer seu espaço e seus equipamentos para a pesquisa e toda revisão necessária do texto.

Aos meus pais José e Sinclair, que proporcionaram a mim desde a infância condições para me formar e progredir no conhecimento, caráter e dignidade. A formação humana não se faz sem bases. O leito familiar é a base de toda formação que resultará no ser humano pleno, seu comportamento, suas faculdades e seus frutos.

Muita gratidão a todos os professores e orientadores que tive durante minha formação. Desde a pré-escola até a pós-graduação. Desde os cursos de inglês, espanhol, italiano, de piano, teoria, desenvolvimento pessoal, e tantos cursos extracurriculares à educação clássica. Cada pedra calçada no caminho da vida tem sua história, seu motivo e seu valor.

A todos os colegas que me apoiaram incentivando e apoiando a escrita deste trabalho. A compreensão do tempo dedicado ao estudo é tão necessária em níveis de convivência, que sequer imaginamos a sua real dimensão.

A cada paciente participante do estudo, pela compreensão de que a ciência necessita de investigação e empirismo. Não há prova maior de amor ao próximo que doar um pouco de si mesmo em prol da coletividade.

*Existem muitas hipóteses em ciência
que estão erradas. Isso é
perfeitamente aceitável, elas são a
abertura para achar as que estão
certas*

(Carl Sagan)

CASEMIRO, J. H. **Uso de PVPI tópica para assepsia em injeções intravítreas seriadas e alterações de superfície ocular: um estudo caso-controle.** 2024.128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

RESUMO

Introdução: O uso de iodopovidona para a assepsia da superfície ocular é profusamente difundido, tanto para procedimentos cirúrgicos como para injeções intravítreas (IVIS). Cirurgias para catarata, glaucoma e injeções intravítreas, tornaram-se procedimentos comuns e frequentes na oftalmologia, levando a exposições seriadas dos olhos dos pacientes às soluções iodadas. A síndrome do olho seco pode ser causada ou agravada por essa agressão química. **Objetivo:** Identificar as diferentes alterações de superfície ocular relacionadas ao uso do PVPI 2% tópico para assepsia em IVIS seriadas, analisando: questionário OSDI, NIBUT, análise do piscar, altura do menisco lacrimal, osmolaridade lacrimal, interferometria lacrimal e perda das glândulas de *Meibomius*. **Métodos:** Estudo caso-controle com 34 indivíduos, 14 homens e 20 mulheres, idade entre 48 e 94 anos, desses, 68 olhos foram analisados. Os critérios de inclusão foram os indivíduos que receberam a aplicação de colírio de PVPI a 2% para assepsia do tratamento com IVIS de anti-VEGF, e o olho contralateral que não tinha indicação de tratamento nem recebeu qualquer medicação tópica durante o mesmo período de estudo foi utilizado como controle. Foram realizados os testes de osmolaridade da lágrima, interferometria do filme lacrimal, altura do menisco lacrimal, teste de tempo de ruptura do filme lacrimal automatizado, percentagem de perda de glândulas meibomianas em tarso inferior, eficiência do piscar e o questionário *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*. Toda a análise estatística foi realizada através do Software STATA® 18.0 e foi considerado um p-valor = 0,05 como valor de significância estatística em todos os testes. **Resultados:** A média do número de aplicações de IVIS nos olhos tratados foi de 12 (6-20). Os resultados nos olhos tratados comparados com os não tratados em relação ao OSDI foi de 16 (6-39) e 12,5 (8-39, p = 0,830); o tempo de ruptura do filme lacrimal automatizado ou *non invasive break up time* foi de 10,30 (2,62) e 10,78 (2,92) (s, p=0,476); a qualidade do piscar foi de 100 (100) e 100 (100) (% , p = 0,188); a medida da camada lipídica 87 (77-90) e 86 (74-100) (nm, p = 0,451); a medida da altura do menisco foi de 0,22 (0,19-0,31) e 0,24 (0,20-0,27) (mm, p = 0,862); da percentagem de perda de glândulas de *Meibomius* foi de 33 (24-45) e 31,5 (25-39) (% , p = 0,524); e da medida da osmolaridade foi de 305,6 (21,13) e 313,8 (29) (mOsm, p = 0,297). Não houve relação estatisticamente significativa entre o uso repetitivo de solução iodada a 2% com piora nos sinais ou sintomas relacionados a síndrome do olho seco pelos métodos utilizados. **Conclusões:** o PVPI a 2% foi seguro para assepsia de superfície ocular para IVIS repetidas, sem provocar alterações de superfície ocular significativas. Uma possível ação anti-inflamatória e protetiva do anti-VEGF pode ser considerada, e estudos com uso repetido de PVPI em diferentes procedimentos serão necessários para suporte desses resultados.

Palavras-chave: PVPI; Síndrome do olho seco; Doença de superfície ocular.

CASEMIRO, J. H. **Serial use of topical PVPI and ocular surface alterations**: a case-control study. 2024. 128 p. Dissertation (Master's in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2024.

ABSTRACT

Introduction: The use of povidone iodine for ocular surface asepsis is widespread, both for surgical procedures and for intravitreal injections. Surgeries for cataracts, glaucoma and intravitreal injections have become common and frequent procedures in ophthalmology, leading to serial exposure of patients' eyes to iodinated solutions. In this study, changes in the ocular surface were evaluated in patients submitted to repeated use of povidine for pre-intravitreal injection asepsis, analyzing the symptoms and signs of damage to the ocular surface presented by patients who received repeated intravitreal injections (IVIS) for the treatment of retinal diseases. **Objective:** to detect symptoms and signs correlated to dry eye syndrome in individuals exposed to repeated asepsis with iodine 2% analyzing OSDI questionnaire, NIBUT, blinking quality, tear meniscus high, tear film interferometry, Meibomian gland losses and tear osmolarity. **Methods:** The study included 34 individuals (68 eyes), 14 males, 20 females aged 48 to 94. Inclusion criteria were individuals who received application of 2% PVPI eyedrops for anti-VEGF IVIS treatment with the contralateral eye used as control, that has not been treated with any topical medication during the same period of applications. The exams performed were capture of blinking quality images, tear film interferometry, the height of the tear meniscus, noninvasive breakup time (NIBUT), Meibomian gland (MG) loss, and tear osmolarity and the questionnaire Ocular Surface Disease Index (OSDI). All statistical analysis was performed using the STATA® 18.0 Software and a p-value = 0.05 was considered as the statistical significance value in all tests. **Results:** The median number of IVIS in treated eyes was 12 (range 6-20). The results in treated eyes compared with untreated eyes were respectively : median OSDI 16 (IQR 6-39) and 12.5 (IQR 8-39) ($p = 0,380$); mean NIBUT 10.30 (SD±2.62) and 10.78 (SD±2.92) (s, $p = 0.476$); median blinking quality 100 (IQR 100) and 100 (IQR 100) (% , $p=0.188$); median lipid layer 87 (IQR 77-90) and 86 (IQR 74-100) (nm, $p=0.451$); median meniscus height 0.22 (IQR 0.19-0.31) and 0.24 (IQR 0.20-0.27) (mm, $p = 0.862$), median Meiboiman gland loss 33 (IQR 24-45) and 31.5 (IQR 25-39) (% , $p=0.524$); and mean osmolarity 306.6 (SD±21.13) and 313.8 (SD±29) (mOsm, $p=0.297$). There was no statistically significant relationship between the repetitive use of 2% iodinated solution and signs or symptoms compatible with dry eye syndrome in this group of patients. **Conclusion:** 2% PVPI was safe for ocular surface asepsis for repetitive IVIS without causing significant ocular surface changes. The use of iodine on the ocular surface was not statistically related to any parameter we use to evaluate ocular surface. A local anti-inflammatory and protective surface effect of the anti-VEGF used in IVIS should be considered and further studies with repetitive use of PVPI in different eye procedures will be needed to support these results.

Key words: PVPI; Dry eye disease; Ocular surface disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Molécula da polivinilpirrolidona	26
---	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Antissépticos de uso comum e seus espectros antibacterianos	29
Tabela 2 - Classificação dos fatores de risco prevalência (ou) ocorrência da SOS, de acordo com o TFOS / DEWS II.....	32
Tabela 3 - Composição bioquímica da lágrima	34
Tabela 4 - Comparação lágrima e plasma em composição de eletrólitos e proteínas	36
Tabela 5 - Diferenças dos resultados da análise da superfície ocular dos olhos tratados e não tratados.....	65
Tabela 6 - Dados do dia da última aplicação	66
Tabela 7 - Dados do número de aplicações.....	66
Tabela 8 - Comparação entre os resultados obtidos no questionário OSDI para olhos tratados e controle.....	66
Tabela 9 - Correlação entre a classificação OSDI em olho saudável e doente e a aplicação do PVPI.....	67
Tabela 10 - Comparação entre os resultados obtidos no NIBUT para olhos tratados e não tratados	68
Tabela 11 - Correlação entre classificação pelo NIBUT em olhos saudáveis e doentes e a aplicação do PVPI	69
Tabela 12 - Comparação entre a qualidade do piscar em olhos tratados com PVPI e olhos não tratados.....	70
Tabela 13 - Correlação entre o piscar em olhos saudáveis e doentes e a aplicação do PVPI.....	71
Tabela 14 - Análise da camada lipídica entre os olhos que receberam o PVPI e em olhos controle.....	71
Tabela 15 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a espessura da camada lipídica e a aplicação do PVPI.....	73
Tabela 16 - Análise da altura do menisco lacrimal entre os olhos que receberam o PVPI e em olhos controle.....	73
Tabela 17 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a altura do menisco lacrimal e a aplicação do PVPI	75

Tabela 18 - Porcentagem de perdas de glândulas de Meibomius nos olhos que receberam PVPI e olhos controle	75
Tabela 19 - Correlação entre os olhos saudáveis e doentes segundo a perda de glândula de Meibomius e a aplicação do PVPI	76
Tabela 20 - Análise dos valores de osmolaridade em olhos que receberam PVPI e olhos controle.....	77
Tabela 21 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a osmolaridade e a aplicação de PVPI	78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Box plot</i> comparando o escore OSDI em olhos-tratados e olhos-controle (olhos não tratados)	67
Gráfico 2 - <i>Box plot</i> comparando o valor NIBUT em olhos-tratados e olhos-controle (olhos não tratados)	69
Gráfico 3 - <i>Box plot</i> comparando o piscar em olhos-tratados e olhos-controle (não tratados)	70
Gráfico 4 - <i>Box plot</i> comparando a espessura em camada lipídica em nanômetros entre os olhos-tratados e olhos-controle (não tratados)	72
Gráfico 5 - <i>Box plot</i> comparando Altura do menisco lacrimal em milímetros entre os olhos-tratados e os olhos-controle (não tratados)	74
Gráfico 6 - <i>Box plot</i> comparando perda de glândulas de <i>Meibomius</i> entre os olhos-tratados e olhos- controle (não tratados)	76
Gráfico 7 - <i>Box plot</i> comparando osmolaridade lacrimal em mOsm entre os olhos tratados e olhos controle (não tratados)	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PVPI	Polivinilpirrolidona iodo
Ppm	Partes por milhão
Et al	E colaboradores
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Log	Logarítmo
SOS	Síndrome do Olho Seco
TFOS	<i>Tear Film Ocular Society</i> (Sociedade do Filme Lacrimal Ocular)
DEWS II	<i>Dry Eye Workshop II</i> (Seminário de Olho Seco)
ASIA	<i>Asia Dry Eye Society</i> (Sociedade Asiática de Olho Seco)
IC	Intervalo de Confiança
IgA	Imunoglobulina tipo A
Ig M	Imunoglobulina tipo M
Ig G	Imunoglobulina tipo G
EGF	Fator de crescimento epidérmico
TGF-alfa	Fator de transformação de crescimento alfa
TGF-beta-1	Fator de transformação de crescimento tipo um
IL	Interleucina
GM-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias e mastocitárias
G-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
MMP	Metaloproteinase
TIMP-1	Inibidor tecidual da metaloproteinase
S-100	Proteína ácida ligada ao cálcio , solúvel em solução de sulfato de amônia a 100% e potencial hidrogeniônico neutro.
A4	Proteína beta-amilóide 4
A8	Proteína beta-amiloide 8
A9	Proteína beta amiloide 9
CL	Íons cloreto
K+	Íon potássio
mEq/L	Miliequivalente por litro

mg/L	Miligrama por litro
mOsm/L	Miliosmolar por litro
Anti M3	Anticorpos anti-receptores muscarínicos tipo 3
Linfócitos CD4	Linfócitos auxiliares
Linfócitos CD8	Linfócitos supressores ou citotóxicos
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
AR	Artrite Reumatoide
SS	Síndrome de <i>Sjogren</i>
HLA DQ	Antígeno Leucocitário Humano locus D e locus Q
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HCV	Vírus da Hepatite tipo C
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i> (índice de doenças da superfície ocular)
Ng/mL	Nanograma por mililitros
NIBUT/NIBUT	<i>Non invasive brake up time</i> (tempo de ruptura do filme lacrimal não invasivo)
Anti-VEGF	Anticorpos contra fator de crescimento do endotélio vascular
IVIS	Injeções intravítreas

SUMÁRIO

I	INTRODUÇÃO	22
II	JUSTIFICATIVA	24
III	REVISÃO DE LITERATURA	26
III.1	A IODOPOVIDONA	26
III.2	EPIDEMIOLOGIA DA SINDROME DO OLHO SECO	29
III.3	CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLOGIA DO FILME LACRIMAL	32
III.4	CONTROLE DA SECREÇÃO LACRIMAL	36
III.4.1	Subtipo por deficiência de produção lacrimal	38
III.4.1.2	SOS por deficiência de produção tipo SJOGREN	38
III.4.1.3	SOS por deficiência de produção não SJOGREN	40
III.5	Critérios diagnósticos da síndrome do olho seco e métodos de avaliação da superfície ocular	42
III.6	Métodos de exame da superfície ocular	44
III.6.1	Exames do filme lacrimal	44
III.6.2	Análise das pálpebras	47
III.6.3	Análise do epitélio de recobrimento da superfície ocular	47
III.6.4	Análise da função palpebral	48
III.7	Tratamento	48
III.7.1	Tratamento para insuficiência na produção lacrimal	49
III.7.1.2	Reposição de lágrimas	49
III.7.1.2.1	Lágrimas artificiais	49
III.7.1.2.2	Agentes osmóticos	50
III.7.1.2.3	Osmoprotetores	50
III.7.1.2.4	Antioxidantes	50
III.7.1.2.5	Eletrólitos	50
III.7.1.2.6	Suplementação lipídica	51
III.7.1.2.7	Soro autólogo	51

III. 7.1.3	Oclusão do ponto lacrimal.....	52
III. 7.1.4	Estimulação do lacrimejamento	52
III. 7.2	Higiene palpebral	53
III. 7.3	Disfunção de glândulas de meibomius e alterações palpebrais	53
III. 7.4	Terapias anti-inflamatorias.....	54
III. 7.4.1	Glicocorticoides.....	54
III. 7.4.2	Ciclosporina	54
III. 7.4.3	Tacrolimus.....	55
III. 7.4.4	Anti-inflamatórios não esteroidais	55
III. 7.4.5	Tetraciclinas	55
III. 7.4.6	Macrolídeos.....	56
III. 7.5	Cirurgias	56
III. 7.6	Modificações na dieta	57
IV	OBJETIVOS.....	58
IV.1	Objetivo do estudo.....	58
V	MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
V.1	Desenho do estudo.....	59
V.2	Casuística	59
V.3	Seleção dos sujeitos.....	59
V.4	Amostra.....	60
V.5	Crterios de inclusão.....	60
V.6	Crterios de exclusão	60
V.7	Delineamento do estudo.....	61
V.8	Variáveis	62
V.9	Procedimentos	62
V.10	Análise estatística e exposição dos resultados	64
V.10.1	Dados da variável dias da última aplicação.....	65
V.10.2	Dados da variável número de aplicações	66
	Legenda: IIQ = Intervalo Interquartil; Teste Wilcoxon rank-sum.....	66

V.10.3	Dados da variável escore OSDI	66
V.10.4	Dados da variável NIBUT	68
V.10.5	Dados da variável qualidade do piscar	70
V.10.6	Dados da variável camada lipídica	71
V.10.7	Dados da variável da altura do menisco	73
V.10.8	Dados da variável perda de glândulas de Meibomius	75
V.10.9	Dados da variável osmolaridade lacrimal	77
V.10.10	Análise multivariada	79
VI	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS, COMPARAÇÃO COM A LITERATURA	82
VII	CONCLUSÕES	85
VIII	REFERÊNCIAS	87
IX	ARTIGO	92
X	APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE	110
X	ANEXOS	116
	ANEXO A - Questionário OSDI.....	116
	ANEXO B - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) / Plataforma Brasil.....	118

O uso de iodopovidona (PVPI) para a assepsia da superfície ocular é profusamente difundido, tanto para procedimentos cirúrgicos como para injeções intravítreas¹⁻⁵. Cirurgias para catarata, glaucoma e injeções intravítreas tornaram-se procedimentos comuns e frequentes na oftalmologia, levando a exposições seriadas dos olhos dos pacientes às soluções iodadas⁶⁻⁹.

Em particular atenção, estudos demonstram evidências de que injeções intravítreas (IVIS) repetitivas usadas para tratar edema macular diabético ou degeneração macular relacionada à idade têm resultado em alterações importantes da superfície ocular, levando à síndrome do olho seco e danos na homeostase da superfície dos olhos^{2,9-12}.

A síndrome do olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal. Isso leva a uma hiperosmolaridade, inflamação, danos e anormalidades neurosensoriais¹³⁻¹⁵. Sua etiologia é variável, indo desde inflamações inespecíficas da superfície ocular, agressões químicas ou físicas diretas, infecções, cirurgias até a doenças autoimunes^{13,14,16}.

Além dos sintomas mais comuns, como sensação de ardência, coceira, de cisco, vermelhidão ocular, lacrimejamento reflexo, entre outros; a perda de nitidez ou da qualidade da visão também são achados frequentes, afetando a eficiência no trabalho e a qualidade de vida dos pacientes¹³.

Este é um estudo caso-controle que tem por objetivo identificar as diferentes alterações de superfície ocular relacionadas ao uso do PVPI 2% tópico em repetição nas IVIS seriadas, analisando: número de injeções aplicadas,

tempo da última injeção, gênero do paciente, questionário OSDI, NIBUT, análise do piscar, altura do menisco lacrimal, osmolaridade lacrimal, interferometria lacrimal e perda das glândulas de *Meibomius*.

II - JUSTIFICATIVA

Nas cirurgias oftalmológicas e nas aplicações de injeções intraoculares, a solução de iodo povidona ou PVPI tópico é utilizada na fase de antissepsia com eficiência de amplo espectro reconhecida^{6,8,17}. Dados experimentais e clínicos mostram efeitos tóxicos do uso do iodo na superfície ocular, especialmente em casos de exposição repetida. Vários estudos demonstram danos às células epiteliais e endoteliais após o tratamento com iodopovidona em concentrações entre a 1 a 5% e tempo de exposição superior a 3 minutos^{4,7,10,12,18,19}.

Diante disso, alguns fármacos vêm sendo testados como alternativa ao iodo, como o uso de solução aquosa de clorexidina a 0,5%, que tem demonstrado um efeito antisséptico na superfície ocular por vezes comparado aos preparados de solução iodada^{2,3,6,12,20}. Alguns outros fármacos, como os antibióticos, também foram estudados, porém não há dados amplos e consistentes na literatura para confirmar sua eficácia na prevenção de infecções decorrentes dos procedimentos oftalmológicos^{3,6,20-22}.

Outros dados interessantes encontrados na literatura, ainda controversos, em pouco número e que podem contrapor a hipótese da toxicidade das soluções iodadas, é que há estudos em que, por exemplo, a osmolaridade lacrimal tendeu a ser menor nos olhos em que foram aplicados PVPI. Assim como o volume do filme lacrimal tendeu a ser maior e os pacientes relataram menores sintomas relacionados ao olho seco nos olhos tratados com PVPI^{21,23}.

Percebe-se então que são necessários estudos controlados para demonstrar a segurança do uso do iodo na superfície ocular, haja vista controvérsias sobre os efeitos desse composto sobre a saúde ocular. Conte-se

ainda o crescente aumento da doença do olho seco, problema emergente de saúde pública mundial, que vem se mostrando com mais de 50% de prevalência na população^{24,25,26}.

III.1. A IODOPOVIDONA

O principal fármaco iodado usado na assepsia pré-cirúrgica é a iodopovidona, comercialmente encontrada como Povidone, Iodine ou PVPI.

A iodopovidona é um antisséptico potente e com uso reconhecido na oftalmologia para a realização de cirurgia e procedimentos¹, sendo a PVPI introduzida como antisséptico em 1956⁸.

Na molécula que compõe o PVPI, o iodo é ligado ao carreador Polivinilpirrolidona na forma de íon iodeto através de uma ligação de hidrogênio entre dois anéis pirrólicos.

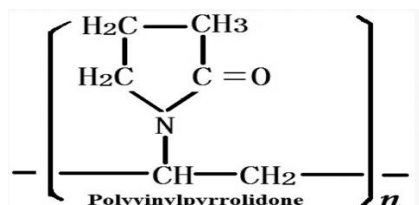


Figura 1 – Molécula da polivinilpirrolidona²⁷

A polivinilpirrolidona não possui atividade antimicrobiana, mas pela sua afinidade a membranas celulares, ela libera o iodo livre diretamente na superfície celular. Esse é o evento-chave para produzir a atividade antimicrobiana. Os alvos de ligação do iodo se localizam na membrana citoplasmática e no citoplasma microbiano, onde a sua ação de lise do microrganismo ocorre em frações de segundos²¹.

O iodo elementar, nesse contexto, como substância ativa antimicrobiana,

obedece à seguinte dinâmica: é liberado em pequenas quantidades continuamente, permanece em equilíbrio dinâmico com o complexo molecular e reage com o meio até que todo o iodo disponível seja consumido⁹.

O que importa nesse contexto é a concentração de iodo livre e o tempo de exposição da solução iodada ao tecido a ser assepsiado²¹.

A concentração de iodo livre na solução iodada mostrou ser um fator importante no dano causado à superfície ocular e na eficiência da antissepsia⁴. Uma solução de 10% de PVPI contém apenas 1% de iodo e nela a concentração de iodo livre se encontra em uma parte por milhão. A concentração de iodo livre é dependente da concentração da solução, mas não segue uma linha reta e ascendente proporcional à concentração da solução. Segue, sim, uma curva senoidal, alcançando o máximo de 24 ppm em uma solução de 0,7% de PVPI⁹. Portanto, concentrações de PVPI abaixo de 0,7% e acima de 0,7% terão uma concentração de iodo livre e uma disponibilidade desse iodo imediata para ação antimicrobiana menores que a de 0,7%. Usando um modelo de placa de ágar de ligação de iodo de bactérias extraídas da superfície da conjuntiva, Silas et al.¹⁹ mostrou que o PVPI a 0,7%, usado três vezes consecutivas durante dois minutos, foi a concentração mínima suficiente para reduzir a população pelo padrão exigido pela FDA de 3-log_{10} ¹⁹.

É importante observar a variável 'tempo de exposição', pois a atividade antimicrobiana acontece não só pela concentração de iodo livre disponível de imediato, como também pelo tempo de contato com o tecido orgânico, uma vez que o processo de liberação de iodo é dinâmico. As concentrações menores de PVPI agem de forma mais rápida, porém têm tempo de duração menor devido a essa dinâmica, pois o iodo se torna escasso mais rapidamente⁵. Concentrações

maiores agem de forma mais lenta, mas liberam mais iodo livre ao longo do tempo¹⁹.

O tempo de exposição à solução iodada se mostrou também determinante na citotoxicidade da córnea e da conjuntiva. Em modelo animal, análises realizadas por citologia de impressão e biopsia revelaram que uma dose de iodo a 5% com tempo de exposição único de 1 minuto não causou alterações celulares. Tempos maiores que 3 minutos de exposição foram responsáveis por alterações celulares de apoptose, perda de estrutura e danos irreversíveis nas glândulas calciformes e células epiteliais²⁸.

Esses danos não foram correspondentes a alterações no teste de Schirmer, que se mostrou estável e sem alterações significativas entre olhos-caso e controle²⁸.

A concentração de 2,5% mostrou menor dano epitelial que a de 5%, sendo que o dano epitelial se mostrou praticamente ausente nas soluções de 0,5 e 1%. As soluções de 0,6% mostraram nenhum caso de endoftalmite em uma série de injeções intravítreas^{7,28}.

Uma desvantagem em usar baixas concentrações de PVI (como 0,1–1,0%) é que sua capacidade de desinfecção pode ser insuficiente, necessitando de iteração ao longo de 2 min. Isso pode ser menos prático para procedimentos de curta duração, como intravítreo/injeções intracamerai⁵.

Outro dado importante de se avaliar na assepsia é que a atividade antimicrobiana do iodo decai com a exposição a substâncias orgânicas e em contato com tecido necrótico, sangue, ou gordura e hemoglobina²⁹. Os desinfetantes são mais eficazes em condições onde material orgânico não está presente para inativar o iodo livre, por isso é preconizado que o tecido esteja

livre de detritos para que o iodo tenha a ação estudada e descrita²⁹.

Tabela 1 - Antissépticos de uso comum e seus espectros antibacterianos⁶

Grupo	Exemplos	Gram positivo	Gram negativo
Biguanidas	Clorexidine	XXX	XXX
	Picloxidine	XXX	XXX
	Polihexametileno	XXX	XXX
	Biguanida		
	Octexidine	XXX	XXX
Halogênios	Cloretos	XXX	XXX
	Iodetos	XXX	XXX
Álcoois	Etanol	XX	XX
Fenóis	Triclosan	XX	XX
Outros	Peróxido de hidrogênio	X	X

XXX:ação muito forte

XX: ação forte

X: ação fraca

III.2. EPIDEMIOLOGIA DA SINDROME DO OLHO SECO

A síndrome do olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal, levando a uma hiperosmolaridade, inflamação, danos e anormalidades neurosensoriais^{13,14,16}. Sua etiologia é variável, indo desde inflamações inespecíficas da superfície ocular, agressões químicas ou físicas diretas, infecções até doenças autoimunes¹³.

A idade e o sexo feminino foram os maiores fatores de risco para a

síndrome do olho seco (SOS) em alguns estudos^{14,30-32}. O envelhecimento, com a perda de produção hormonal, atrofia glandular, fibrose dos ductos glandulares levam à diminuição da produção lacrimal e aumento da evaporação³⁰⁻³⁴. A prevalência, segundo o *Tear Film and Ocular Surface Society – Dry Eye Workshop* (TFOS- DEWS II) fica entre 5 e 50%, a depender da população estudada e dos critérios-diagnósticos utilizados para definição de SOS³⁵. Quando se utilizam os sintomas de SOS para identificá-la na população, a prevalência chega a 75%, mas vale ressaltar que os estudos são feitos em populações acima dos 40 anos. Pouco se sabe sobre a prevalência de SOS em populações jovens^{16,35}.

Quando se utiliza o fator racial para identificação da síndrome, a raça asiática demonstrou maior prevalência sobre as demais: os estudos utilizando critérios diagnósticos do TFOS DEWS II -mostraram prevalência de 18,4% (IC95%: 9,5-32,7%) ao passo que a estimativa com critérios de ADES – *Asia Dry Eye Society* - foi de 25,9% (IC95%: 14,3 a 42,3%)¹⁶. Outros estudos mostram na população asiática uma incidência de 16,7%^{14,16,30}. Quanto ao sexo, na mesma população asiática, a taxa de prevalência ficou em 16,4% em homens e 21,7% em mulheres. Idade, sexo feminino e diabetes foram considerados fatores de risco para a doença nesses mesmos estudos^{14,16,30}.

Quanto à idade, observou-se que após os 60 anos a taxa de prevalência de SOS aumenta a cada 5 anos. A prevalência em idosos foi variável: na China 34,4%, Austrália 57,5%, Taiwan 33,7%, Coreia do Sul 33,2% e Japão 21,6%. A grande variabilidade pode ser resultado de diferentes fatores de risco envolvendo os grupos de idosos em análise (como diferentes alterações nas taxas hormonais, uso de medicamentos, presença de doenças autoimunes,

diabetes, tabagismo, entre outros)¹⁴.

O envelhecimento da superfície ocular acarreta maior infiltração glandular de linfócitos, com conseqüente perda de função, redução da inervação aferente da glândula lacrimal, redução do número de glândula de *Meibomius*, estreitamento e metaplasia dos ductos excretórios, dificuldade de expressar as secreções meibomianas. Além dessas alterações, o envelhecimento foi acompanhado de aumento de citocinas pró-inflamatórias na superfície ocular, redução da lactoferrina e lisozima (enzimas bacteriolíticas). O aumento da inflamação induz secreção de fator de necrose tumoral alfa e interleucinas, provocando lesão celular, diminuição na produção de neurotransmissores, instabilidade do filme lacrimal e diminuição da produção lacrimal. O número de células mucosas da superfície ocular também diminui com a idade^{8,32,33,36,37}.

A prevalência maior entre as mulheres^{16,38} se deve à influência dos esteroides sexuais masculinos no estímulo positivo da secreção lacrimal das glândulas de *Meibomius*, tendo a progesterona um fator não relevante, incerto. E em outros artigos, revelou-se uma associação de perda de volume glandular sobre as mesmas^{14,38}.

Os receptores de estrogênio, androgênio e a 5 alfa redutase estão presentes nas glândulas lacrimais, meibomianas e nas células da conjuntiva e da córnea. Em modelos animais-castrados, uma importante atrofia das glândulas lacrimais e meibomianas foi observada, o que foi revertido após reposição de testosterona. E um aumento do volume lacrimal foi observado nos experimentos de reposição androgênica em coelhos ou camundongos do sexo feminino e masculino. O tratamento com andrógenos também reduziu a infiltração de linfócitos nas glândulas lacrimais de camundongos com doença autoimune¹⁴.

Resumidamente, o subcomitê de epidemiologia do TFOS / DEWS II de 2017 classificou os fatores de risco para ocorrência da SOS como consistente, provável e inconclusível.

Tabela 2 - Classificação dos fatores de risco prevalência (ou) ocorrência da SOS, de acordo com o TFOS / DEWS II¹³

Fatores de risco consistentes	idade avançada, sexo feminino, raça asiática, doença das glândulas meibomianas, doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide e Síndrome de <i>Sjogren</i> .
Fatores de risco prováveis	diabetes, rosácea e doença da tireoide.
Fatores inconclusivos	tabagismo.

Além disso, outros fatores de risco para olho seco que foram relatados na literatura, mas não foram mencionados no relatório TFOS / DEWS II, incluem osteoartrite, doença arterial periférica, dislipidemias, hipertensão e síndrome do intestino irritável^{13,39,40}.

III.3. CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISILOGIA DO FILME LACRIMAL

A ação do iodo na superfície ocular reflete diretamente na estabilidade do filme lacrimal. As glândulas da superfície ocular produzem o filme lacrimal e esse

filme vai ter a função de proteção e nutrição da superfície ocular e ainda de estabilidade refracional (óptica) do olho. Seguem considerações importantes e pertinentes para o entendimento desse estudo:

O filme lacrimal tem uma composição complexa e dinâmica que é produzida principalmente pelas células epiteliais da córnea e da conjuntiva, pelas células caliciformes da conjuntiva, pelas glândulas lacrimais principais e acessórias, bem como pelas glândulas meibomianas, compõe-se também de uma parte proveniente de transudato dos vasos conjuntivais e da córnea^{36,40}.

Ele é constituído por duas camadas: uma porção muco-aquosa (mucina) e uma porção lipídica.

A mucina que forma a camada muco-aquosa é composta de glicoproteínas de alto peso molecular. São secretadas pelas células epiteliais da córnea e conjuntiva e pelas células caliciformes conjuntivais.

Essas glicoproteínas se ligam ao glicocálix do epitélio hidrofóbico corneano e conjuntival. Formam assim um meio hidrofílico, no qual as proteínas se diluem progressivamente à superfície, em meio à camada aquosa.

A porção aquosa da camada mucino-aquosa é composta de água, sódio, potássio, cloro, fator de crescimento epidérmico, peptídeos, imunoglobulinas, (IGA, IGM e IGG) lactoferrina, lisozima e outras citocinas^{40,41}.

Os peptídeos encontrados na lágrima e suas funções correlatas são citados na tabela abaixo:

Tabela 3 - Composição bioquímica da lágrima⁴⁰

Peptídeo	Função associada
Fatores de crescimento	
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Cicatrização de feridas.
Fator de transformação de crescimento alfa (TGF-alfa)	Cicatrização de feridas.
Fator de transformação de crescimento beta-1 (TGF-beta1)	Cicatrização de feridas.
Neuropeptídeos	
Substância P	Cicatrização de feridas, inflamação neurogênica.
Interleucinas e citocinas	
IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, CCL-1, GM-CSF, G-CSF	Conjuntivite vernal, olho seco, alergia ocular e uso de lentes de contato.
Imunoglobulinas	
IgA, IgE, IgG (1-4) e complemento.	Conjuntivite alérgica e uso de lentes de contato.
Proteases	
MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, catepsina, alfa2-macroglobulina.	Migração do pterígio, conjuntivite vernal, defesa da superfície ocular.
Peptídeos antimicrobianos	
Lisozima, lactoferrina, defensinas α e β , fosfolipase A2.	Decaem no olho seco, aumentam em infecções e após cirurgias de superfície ocular.
Peptídeos pró inflamatórios	
S100 peptídeos A4, A8 e A9.	Olho seco, pterígio, uso crônico de medicação para glaucoma.

A camada muco-aquosa é a de maior espessura no filme lacrimal, medindo de 3 a 4 micrômetros³⁶.

A porção lipídica do filme lacrimal é a que recobre a camada mucino-aquosa, fazendo o papel de estabilizar o filme lacrimal, aumentar a tensão superficial e retardar a evaporação. É a de menor espessura, medindo de 15 a 160 nanômetros^{36,40}.

Uma análise detalhada do meibum por espectrometria de massa revelou uma composição principalmente de lipídios apolares (camada exterior), consistindo em ésteres de colesterol com ácido oleico, ácido esteárico e ácido linoleico, bem como porções de álcoois graxos, ésteres de colesterol e colesterol. Além disso, foi detectada uma variedade de diferentes ácidos graxos que parecem criar a interface entre o meibum hidrofóbico e a camada aquosa hidrofílica do filme lacrimal devido à sua natureza anfifílica³⁶. Pode se caracterizar anatomicamente como uma camada apolar exterior, polar interior e camada de proteínas intercaladas que se juntam às moléculas da camada mucino-aquosa. É secretada pelas glândulas tarsais meibomianas⁴⁰.

A função do filme lacrimal é proteger a superfície ocular do ressecamento, promover proteção imunológica, fornecer uma superfície lisa para a nitidez óptica^{40,41}.

Estima-se que o fluxo lacrimal médio seja de 1,2 microlitros por minuto, sendo estimulado tanto por vias neurológicas como hormonais, havendo predomínio de receptores colinérgicos na glândula lacrimal principal. A taxa de turnover lacrimal é de 16% por minuto e o volume lacrimal médio é de 6 microlitros⁴⁰.

Os andrógenos parecem ter um papel positivo na secreção das porções

aquosa e lipídica da lágrima³⁸.

Comparativamente ao plasma, a lágrima se difere quanto à concentração de eletrólitos e proteínas, conforme a Tabela 4:

Tabela 4 - Comparação lágrima e plasma em composição de eletrólitos e proteínas⁴⁰

Eletrólito	CL-	K+	Glicose
Plasma	102 mEq/L	05 mEq/L	85 mg/L
Lágrima	120 mEq/L	20 mEq/L	0,25 mg/L

Legenda: CL-: Cloreto; K+: Potássio; mEq/L: miliequivalente por litro; mg/L: miligrama por litro.

A osmolaridade da lágrima normal é de 280 a 305 mOsm/L e a do plasma fica entre 280 e 295 mOsm/L. Em espessura total o filme lacrimal tem em média 2 a 7 micrômetros^{36,40}.

III.4. CONTROLE DA SECREÇÃO LACRIMAL

A secreção, tanto da glândula lacrimal principal como das acessórias, está sob constante controle de estímulos neurológicos. Esse controle acontece por terminações nervosas da superfície da córnea, da conjuntiva e da margem palpebral, núcleos do sistema nervoso central e nervos autonômicos aferentes que se ligam às glândulas. Esse mecanismo revelou uma constância de sinais neurológicos emanados da superfície ocular e regulados pelas características físico-químicas do filme lacrimal⁴⁰.

As alterações do filme lacrimal (variações na temperatura, ressecamento, alterações químicas e contato físico) estimulam as pequenas terminações

nervosas da superfície ocular, que levam os estímulos nervosos para o núcleo trigeminal do tronco encefálico. Sinapses são enviadas para o núcleo pré-ganglionar parassimpático (pterygopalatino) acima do núcleo salivatório, de onde os impulsos saem então para as glândulas lacrimais⁴⁰.

Manter a estabilidade do filme lacrimal na dinâmica de secreção, drenagem, evaporação, manutenção do volume e do equilíbrio bioquímico garante uma superfície ocular saudável, confortável e opticamente adequada. Dois fatores principais foram identificados na base da causa dos desequilíbrios que levam à síndrome do olho seco: a hiperosmolaridade lacrimal e a instabilidade em se manter o volume adequado do filme lacrimal⁴⁰. O fator perpetuador da síndrome é a inflamação que vem na sequência desses dois eventos^{15,42,43}.

A hiperosmolaridade é considerada o mecanismo central que leva à inflamação da superfície ocular, aos danos e aos sintomas relacionados. O desequilíbrio entre produção e evaporação do filme lacrimal leva ao aumento da osmolaridade. Esse aumento da osmolaridade causa a ativação da cascata inflamatória nas células da superfície ocular, descarregando por elas mediadores inflamatórios e citocinas, o que leva à lise celular e apoptose das células epiteliais superficiais e das células caliciformes, além de disfunção secundária na produção das lágrimas. A própria detecção no filme lacrimal de portadores da SOS de aumento de células inflamatórias, aumento das moléculas de ativação imunológicas adesão celular, ativação de células T Helper 1 e T Helper 17 e aumento das citocinas inflamatórias são evidências que corroboram para associação da inflamação com a SOS^{30,36,43-48}.

A instabilidade do filme lacrimal pode decorrer da hiperosmolaridade ou

ser o evento que causa a hiperosmolaridade, (por exemplo a disfunção de secreção lipídica que permite uma maior evaporação lacrimal). O aumento da evaporação provoca o aumento da concentração de solutos na lágrima^{13,40}.

A inflamação é o agente que perpetua a síndrome. O dano inflamatório provoca destruição das glândulas lacrimais e consequente hipoprodução lacrimal, danos nas terminações nervosas sensoriais da superfície ocular - levando a uma hipoestimulação de produção basal e reflexa das lágrimas e inclusive do reflexo de piscar - e alterações morfológicas no plexo nervoso sub-basal. Isso reforça a tese de um círculo vicioso que leva à doença do olho seco^{30,40,49-51}.

Em relação à fisiopatologia da SOS, ela pode ser classificada quanto a sua etiologia em dois subtipos: olho seco por deficiência de produção lacrimal (deficiência aquosa) e olho seco evaporativo (deficiência do meibum), embora no decorrer da doença, ambos subtipos possam coexistir. Ambos levam ao tripé da síndrome: hiperosmolaridade do filme lacrimal, inflamação e a consequente alteração neurossensorial^{36,34}.

III.4.1. SUBTIPO POR DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO LACRIMAL:

Dentro do subtipo de deficiência de produção lacrimal há duas classes: a causada por síndrome de *Sjogren* e a não relacionada à síndrome de *Sjogren* (chamada não *Sjogren*)^{40,34}.

III.4.1.2. SOS POR DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO TIPO SJOGREN:

Nesse subtipo, um mecanismo idiopático faz as células epiteliais das glândulas salivares e lacrimais expressar auto-antígenos (Ro e La), levando à quimiotaxia de linfócitos CD4 e CD8. Essas glândulas são então invadidas por linfócitos T ativados, que fazem a lise do epitélio glandular acinar e ductal, de forma progressiva, destruindo as glândulas. Essas células produzem anticorpos como os anti M3 e algumas citocinas inflamatórias que vão agir nos receptores muscarínicos das glândulas e causar ainda um bloqueio neurosecretório que nesse caso é reversível^{15,48}.

O diagnóstico objetivo de SOS por doença autoimune SS se dá com os achados histopatológicos de danos inflamatórios característicos nas glândulas salivares ou com a detecção de anticorpos próprios de doenças reumatológicas como LES ou AR^{48,52}. A SOS é a manifestação ocular mais frequente do LES, ocorrendo em um terço dos pacientes devido ao envolvimento das glândulas lacrimais principais e acessórias²⁸. A SOS acomete os pacientes com AR em torno de 45% dos casos, sendo nove vezes mais comum em mulheres com AR que em homens. A síndrome foi encontrada mesmo em pacientes com AR sem SS, provavelmente pela hiperexpressão de proteínas pró-inflamatórias na lágrima^{14,28}. No caso da fibromialgia, apesar de não haver marcador laboratorial específico, a SOS é mencionada como sinal ocular elementar na patologia³⁷. Na esclerodermia, a SOS é a manifestação ocular mais comum, porém os pacientes só percebem seus sintomas após um período mais prolongado da doença. No caso da rosácea, não foi encontrada forte evidência de associação de aumento da gravidade da síndrome com a doença, mas sim, a associação dela com fator de risco³⁴.

A etiologia dessa causa de SOS e SS associada ainda é discutida, mas

sabe-se que há a predisposição dessa inflamação em indivíduos com genes que expressam o complexo de histocompatibilidade HLA-DQ ou aqueles que não se relacionam ao HLA, mas expressam proteínas séricas específicas como a Apolipoproteína E, a anidrase carbônica-2. Também naqueles indivíduos com deficiência androgênica ou ainda expostos a fatores ambientais que vão desde poluentes a vírus com tropismo glandular como vírus da Herpes, Coxsackies, ou ainda estados virais crônicos, como nas infecções por HCV, HIV e HTLV-1^{30,40,46,47}.

III.4.1.3. SOS POR DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO NÃO SJOGREN:

São essas, as SOS em que as evidências objetivas de mecanismos autoimunes de destruição glandular foram excluídas. Podem estar relacionados a várias causas:

Olho seco devido à idade: com o passar dos anos ocorrem inflamações recorrentes, atrofia dos ácinos, fibrose dos ductos glandulares e perda de irrigação glandular. Essas alterações levam ao déficit de secreção glandular. A queda nos níveis de testosterona são outro fator importante na queda do estímulo glandular secretório^{14,16,30,40}. O papel do estrogênio na SOS ainda é incerto, e o efeito desse hormônio não pode ser estabelecido como protetor ou adjuvante no tratamento da síndrome, sendo sua reposição em alguns casos relacionada inversamente à melhora do quadro secretório lacrimal^{30,38}.

Infiltração da glândula lacrimal: a perda de função glandular por infiltração celular e alteração estrutural da glândula pode ocorrer na sarcoidose, amiloidose, hemocromatose, doença do enxerto versus hospedeiro.

Obstrução dos ductos lacrimais: essa condição normalmente se associa às alterações da arquitetura anatômica da conjuntiva devido a inflamações e infecções recorrentes^{15,30}.

Hipossecreção reflexa: diversas situações podem levar à perda de sensibilidade corneana e conjuntival levando à diminuição do reflexo de piscar, à redução do reflexo de lacrimejamento e ao aumento da taxa de evaporação lacrimal: cirurgia refrativa a laser, incisões relaxantes limbares, infecção por herpes, diabetes, cirurgia de catarata^{53,54}. O próprio reflexo de piscar pode ser retardado e prejudicado por drogas de uso sistêmico como anti-histamínicos, beta bloqueadores, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos e antiespasmódicos^{14,16,54}.

Por causas evaporativas, que tem duas divisões: por fatores intrínsecos (disfunção de glândulas de *Meibomius* e aumento das superfícies de evaporação) e extrínsecos (como uso de lentes de contato e colírios):

Disfunção das glândulas de *Meibomius*: a maior causa de olho seco evaporativo. Provoca a maior evaporação do filme lacrimal por diminuir a camada de lipídeos do filme lacrimal. A fisiopatologia é o aumento da evaporação do filme lacrimal^{14,36,55}.

Aumento da superfície de exposição do filme lacrimal: ocorre em proptoses (tireoidopatias), lagofthalmos (pós-operatórios, ectrópios, senilidade), redução da frequência do piscar (Parkinson, atividades com exigência de concentração de leitura)^{14,30,56,57}. Há evidências de que a suplementação da dieta com ômega 3 provoca uma saturação das glândulas de *Meibomius* com esse ácido graxo, melhorando a produção da camada lipídica da lágrima e a doença do olho seco evaporativa consecutivamente^{26,46}.

Por fatores extrínsecos:

Drogas tóxicas e doenças decorrentes do ambiente: são alterações causadas por drogas tóxicas como colírios para tratar glaucoma e por inflamações recorrentes como as conjuntivites atópicas. Uma superfície ocular doente causa má qualidade no filme lacrimal levando à evaporação precoce do filme lacrimal, hiperosmolaridade do filme lacrimal e SOS^{35,42}.

Uso de lentes de contato: nos usuários de lentes de contato, tanto rígidas como gelatinosas, o filme lacrimal que repousa sobre a lente apresenta um afinamento de sua camada lipídica. Isso produz uma instabilidade e evaporação muito maior do filme lacrimal, levando a sintomas irritativos e à SOS⁵⁹.

No *TFOS DEWS II Definition and Classification Report*¹³, uma classificação da doença com uma divisão mais nova foi considerada, dividindo os pacientes em sintomáticos e assintomáticos e a seguir em subdões:

Assintomáticos: sem sinais; e com sinais de doença de superfície ocular, que se subdividem em sinais sem sintomas e condições neurotróficas ou sensações disfuncionais.

Sintomáticos: sem sinais, subdivididos em sintomáticos sem sinais e com dor neuropática; e com sinais de doença de superfície ocular, que podem ser classificados também em outras doenças de superfície ocular.

Nosso trabalho baseia-se no estudo de uma causa externa provocando as alterações avaliadas no filme lacrimal e superfície ocular, presentes na SOS por fator extrínseco, especificamente a substância iodopovidona.

III.5. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME DO OLHO SECO E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE OCULAR

Para caracterizar como SOS, segundo o TFOS / DEWS II¹³, foi estabelecido um protocolo em que:

1- são excluídas condições que possam mimetizar os sintomas de olho seco, como uso de lentes de contato, doenças agudas de vias aéreas, uso de drogas de início recente.

2- Aplica-se o questionário OSDI (*Ocular Surface Disease Index* – índice de doenças da superfície ocular) para graduar os sintomas e sinais de SOS. O OSDI é um questionário com 12 perguntas que são graduadas de 0 (zero) a 4, o valor total vai de 0 (zero) a 100, sendo que valores mais altos indicam maiores sintomas. Seu valor final é calculado por (soma de todos os escores) multiplicado por 25 e dividido pelo número de questões respondidas. Um índice OSDI maior que 13 remete o paciente a três testes específicos em que qualquer um, pontuando juntamente com o questionário, somando mais que 13 pontos, coloca o paciente com fortes indícios de quebra de homeostase do filme lacrimal, confirmando diagnóstico de SOS. A partir desse passo, soma-se ao menos um dentre os testes 3, 4 e 5, subsequentes para fechar o diagnóstico de SOS:

3 - Afere-se o tempo de quebra de filme lacrimal. Comparando os critérios entre TFOS DEWS e ADES, a diferença mais relevante entre os padrões de testes foi o padrão para o tempo de ruptura do filme lacrimal. Os critérios de diagnóstico da ADES definem o limite de tempo de ruptura do filme lacrimal como ≤ 5 s, enquanto o TFO DEWS considera-se o NIBUT ≤ 10 s.

4- Realiza-se o teste de osmolaridade lacrimal em que um resultado maior que 308 mOsm ou uma diferença entre os olhos maior que 8 mOsm, indica

alteração na osmolaridade.

5 – Faz-se a coloração da superfície ocular com fluoresceína ou outro corante vital, como a lissamina verde ou o rosa bengala. Considera-se positivo para olho seco uma córnea com mais de 5 pontos corantes, uma conjuntiva com 9 pontos corantes ou uma borda palpebral com mais de 2 milímetros de comprimento de coramento ou maior ou igual a 25 por cento de sua espessura de coramento.

Tendo confirmado que a condição é SOS, outros testes de classificação de subtipos, como meibografia, interferometria lipídica e medição do volume lacrimal com teste de Schirmer ou altura do menisco lacrimal devem ser realizados para determinar onde a SOS se classifica no espectro entre olho seco por deficiência de produção aquosa e olho seco evaporativo, e a gravidade do SOS, a fim de orientar o tratamento.

Para entender sobre os dois tipos de SOS é necessário entender sobre o filme lacrimal, sua composição, produção e homeostase, já explicitadas.

Em termos de ferramentas diagnósticas para o olho seco, diferentes frentes de exames são citadas. Artigo recente de revisão sistemática numerou métodos já utilizados e métodos que ainda estão a ser padronizados para o diagnóstico de SOS e possíveis alterações correlatas da superfície ocular⁵²:

III.6. MÉTODOS DE EXAME DA SUPERFÍCIE OCULAR:

III.6.1. EXAMES DO FILME LACRIMAL:

Teste de Schirmer: utilizado desde 1903, auxilia a avaliar o volume lacrimal através da aferição em uma fita milimetrada feita de material poroso que

absorve a lágrima em contato com a superfície ocular. A baixa reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade do teste colocam o mesmo em questionamento de uso.

Volume do menisco lacrimal: teste realizado através da aferição da altura do menisco lacrimal (via coloração com fluoresceína ou por captação do reflexo do menisco por equipamentos). E através da meniscometria em faixa, que consiste em aspiração do menisco lacrimal por capilaridade em um tubo devidamente micrometrado que afere o volume aspirado.

Análise do padrão de cristalização da lágrima: dá-se através do padrão de cristalização dos solutos lacrimais (sódio, potássio, cloro, entre outros íons e moléculas proteicas e lipídicas). Identifica-se uma lágrima considerada normal de uma lágrima com desequilíbrio em volume e padrão de solutos.

Teste da osmolaridade lacrimal: aferida com *chip* que, em contato com o filme lacrimal, registra para um equipamento de leitura um padrão de corrente elétrica, o qual determina a pressão oncótica lacrimal. Um filme lacrimal escasso, ou com muitas células, íons e moléculas (como enzimas inflamatórias) apresenta maior concentração de solutos e maior osmolaridade.

A osmolaridade lacrimal pelo teste I-PEN[®] (I-MED PHARMA INC. Dollard-des-Ormeaux, QC, Canadá) pela metodologia do fabricante classifica a osmolaridade lacrimal como: olho saudável: <290mOsm/L; olho seco menor entre 290 e 310 mOsm/L; olho seco suave entre entre 310 e 330 mOsm/L e olho seco moderado entre 330 e 350mOsm/L. [Clique ou toque aqui para inserir o texto..](#)

No presente estudo, seguimos a classificação de osmolaridade lacrimal quanto ao olho seco dada pelo DEWS II, que considera a osmolaridade lacrimal normal em 308 mOsm/L, sendo uma osmolaridade maior que esse valor considerada

como hiperosmolar, ou a diferença entre os olhos de mais do de 08 mOsm/L.

Fatores inflamatórios da lágrima: consiste na aferição da presença de metaloproteinase-9 no filme lacrimal. Sendo a inflamação um fator-chave na síndrome do olho seco, olhos com mais que 40 ng/ml, no filme lacrimal, podem ser considerados com inflamação de superfície ocular.

Tempo de ruptura do filme lacrimal: pode ser avaliado com instilação de fluoresceína, em que o tempo-limite de ruptura de filme lacrimal do olho considerável saudável é de 5 segundos para mais. Ou, ainda, através de captação de imagem de anéis de plácido, no teste chamado de teste de ruptura lacrimal não invasivo, em que o limite mínimo de ruptura do filme lacrimal em olhos normais é padronizado em 10 segundos.

Espessura do filme lacrimal: a aferição através da interferometria (diferenças de fase nos raios de luz emitidos e captados em reflexo no filme lacrimal) da espessura do filme lacrimal na córnea indica que uma espessura de 2 a 5,5 micrometros na região da córnea é considerada normal. Consideramos no nosso trabalho a medida da camada lipídica apenas do filme lacrimal, padronizada de 0 a 100 nanômetros, sendo a medida mínima dentro da normalidade 60 nanômetros (parâmetro do equipamento IDRA® - SBSSISTEMI, Orbasano, Torino, Italia)

Teste de altura do menisco lacrimal: pode ser realizado em lâmpada de fenda com auxílio da coloração com colírio de fluoresceína. Ou, ainda, através de tomografia de coerência óptica ou equipamentos como o IDRA®, cujo valor de referência para olhos normais é de no mínimo 0,22 milímetros de altura de menisco lacrimal para olhos saudáveis.

III.6.2. ANÁLISE DAS PÁLPEBRAS

Exame da margem palpebral e das glândulas de *Meibomius*: 86% das SOS são devido a disfunções da estrutura glandular de *Meibomius*.

Análise da margem palpebral: a margem palpebral encontra-se anatomicamente alterada quando há presença de irregularidade de contorno, telangiectasias e degraus na junção cutâneo mucosa.

Meibografia por infravermelho: a análise anatômica constatando perda de glândula por área analisada, dilatação e tortuosidade glandular e alterações de intensidade de sinal do infravermelho traz dados que levam a uma conclusão de alteração de glândulas meibonianas. O parâmetro do equipamento IDRA® para considerar patológico a perda de glândulas de *Meibomius* é acima de 65% de perda.

Coramento das margens das bordas palpebrais: pode ser analisado por lissamina verde, rosa bengala ou fluoresceína. Um coramento de comprimento maior que 2mm ou maior que 25% da área de borda é considerado positivo para epitelopatia da borda palpebral.

Análise para presença de Demodex: tipicamente as glândulas sebáceas infestadas por Demodex apresentam-se com excesso de secreção sebácea. Presença de colaretes pode ser confirmada com a retirada do cílio infectado e análise da quantidade de Demodex na sua base.

III.6.3. ANÁLISE DO EPITÉLIO DE RECOBRIMENTO DA SUPERFÍCIE OCULAR

Coramento da superfície ocular: a barreira epitelial da superfície ocular

encontra-se alterada, com células mortas e áreas expostas que se coram com corantes vitais. A quantificação das áreas de coramento pode dar uma gradação do dano causado na superfície ocular. Podem ser usados os corantes fluoresceína sódica, lissamina verde ou rosa bengala. A gradação mais utilizada é a escala de Oxford, porém, ainda não há uma padronização para uso da escala de coloração de superfície ocular e diagnóstico de SOS.

Análise da hiperemia conjuntival: tido como um sinal clínico de inflamação ou dano na superfície ocular, o rubor conjuntival tem sido estudado em tentativas de se correlacionar sua expansão e intensidade com os danos e sintomas da SOS. Existem métodos microscópicos de análise subjetiva e equipamentos para análise objetiva, porém ainda há necessidade de padronização com correlação clínica dos sintomas da síndrome.

III.6.4. ANÁLISE DA FUNÇÃO PALPEBRAL

Análise do piscar: o ato de piscar incompleto está intimamente ligado a um escore alto no OSDI, redução da estabilidade do filme lacrimal e alteração na secreção das glândulas de *Meibomius*. Tem-se tentado classificar o piscar através de captura de vídeos, analisando o piscar incompleto, o piscar completo e a frequência do piscar. As taxas dessas variáveis são utilizadas para auxílio no diagnóstico da SOS. Não há padronização citada no artigo. Utilizamos a classificação do equipamento IDRA® do piscar em completo ou incompleto para caracterizar olho doente ou saudável.

III.7. TRATAMENTO

O tratamento da doença do olho seco deve ser individualizado, dinâmico e otimizado para cada estágio da doença. Por ser doença de caráter cíclico, o passo mais importante é encontrar o gatilho etiológico, restaurar a homeostase e quebrar o círculo vicioso de inflamação, dano na superfície ocular e aumento da osmolaridade lacrimal⁶⁰. O *Tear Film Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II* na seção de tratamento e manejo do olho seco⁴⁹ preconiza o tratamento conforme se encontra resumido nesta seção.

III.7.1. TRATAMENTO PARA INSUFICIÊNCIA NA PRODUÇÃO LACRIMAL

III.7.1.2 REPOSIÇÃO DE LÁGRIMAS

III.7.1.2.1 LÁGRIMAS ARTIFICIAIS

O mercado possui hoje uma variedade grande de lubrificantes oculares, que podem ser utilizados para tratar a insuficiência na produção lacrimal. Esses medicamentos possuem o intuito de aumentar o volume lipídico ou mucoaquoso do filme lacrimal. Variam em osmolaridade, viscosidade e pH, mas é importante lembrar que não tratam a base da doença em si.

Na suplementação da porção aquosa da lágrima entram os agentes carbômero 940, carboximetilcelulose, dextran, ácido hialurônico), hidroxipropil-guar, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, que aumentando o volume e viscosidade lacrimal e mantendo o filme por mais tempo na superfície ocular, protegendo assim da desidratação, aumentando também o volume de células caliciformes.

III.7.1.2.2. AGENTES OSMÓTICOS

A metilprednisolona, o ácido hialurônico, a ciclosporina e o hidroxipropil-guar mostraram-se agentes que diminuiriam a osmolaridade lacrimal com boa melhora dos sintomas de olho seco. Também agiram de forma eficaz na melhora de parâmetros clínicos como coramento da superfície ocular, tempo de ruptura do filme lacrimal e dano conjuntival.

III.7.1.2.3. OSMOPROTETORES

L-carnitina e betaína são agentes que mostraram proteger o metabolismo das células caliciformes da hiperosmolaridade. Outros exemplos de osmoprotetores são a threose e o eritritol.

III.7.1.2.4. ANTIOXIDANTES

Uma variedade de antioxidantes tem sido estudada para combater os radicais livres de oxigênio da superfície ocular, diminuindo o processo oxidativo e a inflamação. Os mais frequentes em uso são as gotas tópicas de acetilcisteína, vitamina A, quercetina, epigallocatequina, galato, ácido gálico, visomitina e seleno proteína P.

III.7.1.2.5. ELETRÓLITOS

Os eletrólitos exercem papéis cruciais na homeostase do filme lacrimal. O que se sabe sobre a suplementação dos eletrólitos nas lágrimas é que altos níveis de potássio se mostraram protetores para o epitélio corneano, auxiliando a manter a espessura normal da córnea e também reduzindo o tempo de

cicatrização de lesões epiteliais.

III.7.1.2.6 SUPLEMENTAÇÃO LIPÍDICA

Colírios na forma de emulsão, contendo fosfolipídios e óleos minerais, óleo de castor, óleo de oliva, óleo de coco, óleo de soja ou lecitina são os mais utilizados para suplementar a camada lipídica do filme lacrimal, principalmente em situações em que essa camada está diminuída.

III.7.1.2.7. SORO AUTÓLOGO

Embora seu uso exista desde 1970 foi popularizado apenas recentemente, inicialmente para uso em queimaduras químicas, síndrome de *Stevens-Jhonson* e síndrome de *Sjogren*, Ainda em casos de olho seco severo pós *Lasik*, pós erosões corneanas e pós necroses de tecidos superficiais ou implantes orbitários. A diluição do soro autólogo é sugerida em vários estudos a 20% ou menos, embora outros estudos evidenciem que entre 50% e 100% de concentração, ele possui melhor poder de estimular a recuperação tecidual. Os fatores de crescimento, fibronectinas, vitaminas e nutrientes que o soro autólogo proporciona fazem de seu uso uma grande vantagem na cicatrização da superfície ocular. O uso de soro autólogo melhorou os sintomas de olho seco em 10 dias, de 60% dos pacientes que o utilizaram, e em 60 dias, de 79% dos pacientes, Soro heterólogo ou de cordão umbilical podem ser uma alternativa para os pacientes que não são candidatos ao uso de soro autólogo, como aqueles com doenças inflamatórias crônicas ou anemia.

III. 7.1.3 OCLUSÃO DO PONTO LACRIMAL

Bloquear a drenagem da lágrima por oclusão do ponto lacrimal é uma estratégia antiga para conservar o volume lacrimal na superfície ocular. Suas indicações são múltiplas e incluem: usuários de lentes de contato com sintomatologia de olho seco, olho seco por cirurgia refrativa, olho seco por doenças sistêmicas (*Sjogren*, doenças autoimunes) ceratoconjuntivite límbica superior, epitelopatias tóxicas e deficiências de oclusão palpebral. A inflamação ou infecção da superfície ocular ou do canal lacrimal são contraindicações da sua aplicação.

A oclusão pode ser feita com *plugs* absorvíveis ou não absorvíveis ou de forma cirúrgica. As complicações mais frequentes são extrusão dos *plugs* e infecções do canalículo ou ponto lacrimal.

III. 7.1.4. ESTIMULAÇÃO DO LACRIMEJAMENTO

Estimulantes do sistema parassimpático são utilizados para aumentar a secreção da parte muco-aquosa ou lipídica do filme lacrimal. Via tópica as substâncias em estudo são o diquafosol tetrasódico, a lacritina, rebamipida, e fator de crescimento semelhante a insulina.

A pilocarpina e a cevimelina são utilizadas via oral para aumentar a produção aquosa da lágrima, principalmente em pacientes com síndrome de *Sjogren*.

A estimulação elétrica endonasal também é um recurso que pode ser usado, porém citado apenas em protocolo de estudo.

III. 7.2 HIGIENE PALPEBRAL

A higiene palpebral apropriada reduz o excesso de lipídios e os produtos enzimáticos e inflamatórios produzidos por bactérias lipolíticas. O tratamento das meibomites e blefarites realizados com xampu infantil ou produtos específicos demonstraram uma melhora em 55% dos casos de disfunções das glândulas e *Meibomius* e blefarites após 6 semanas.

A aplicação de antibióticos tópicos, óleo de Melaleuca ou o uso de ivermectina oral para tratamento de infestação por *Demodex* mostraram necessidade de maiores dados para confirmar serem eficazes para o tratamento do olho seco relacionado a blefarites e seus sintomas.

III. 7.3 DISFUNÇÃO DE GLÂNDULAS DE *MEIBOMIUS* E ALTERAÇÕES PALPEBRAIS

A inflamação com oclusão dos poros das glândulas de *Meibomius* leva a alteração na camada lipídica do filme lacrimal.

O uso de lipídios em soluções de suspensão tópica se mostrou eficiente para o tratamento dessa condição. Compressas mornas a 40 graus *Celsius*, por no mínimo 5 minutos durante 4 a 12 semanas mostraram ser eficazes em reduzir os sintomas e a inflamação no olho seco por disfunção de glândulas de *Meibomius*.

A expressão glandular foi eficiente no tratamento quando associado à aplicação de compressas quentes locais.

A luz pulsada foi eficiente no tratamento quando associada à expressão glandular,

As alterações palpebrais de ectrópio, entrópio ou triquíases, assim como as deficiências de oclusão palpebral em qualquer nível mostraram ter um papel importante na etiologia do olho seco e o tratamento dessas anormalidades se fez mandatório nos estudos realizados.

III. 7.4. TERAPIAS ANTI-INFLAMATORIAS

III. 7.4.1. GLICOCORTICOIDES

Os corticosteroides são claramente efetivos quando usados via tópica para quebrar o ciclo vicioso da resposta imunológica no olho seco. A inibição da cascata inflamatória com diminuição de enzimas como a metaloproteinase 9 e outras proteinoquinases mostraram benefício sobre a regeneração epitelial e manutenção do epitélio corneano sadio.

Os efeitos colaterais de catarata, glaucoma e infecções oportunistas ainda continuam sendo um limitador ao seu uso. Formulações sem conservantes e associadas a ciclosporina tem tido uma boa aceitação e uma eficiência maior do que o corticoide isolado e na solução com conservantes.

O uso em pulsoterapia de 2 semanas com 4 aplicações diárias demonstrou apenas 21% de recorrência de sintomas de olho seco em pacientes com *Sjogren*, sendo que um segundo pulso repetido demonstrou uma recorrência de sintomas de apenas 1,9%.

III. 7.4.2. CICLOSPORINA

A ciclosporina desde 2003 vem sendo usada para melhorar os sintomas de olho seco e atuar como imunomodulador diminuindo a inflamação da

superfície ocular. Sua ação é via inibição de interleucina 2 e inibição da ativação linfocitária, tendo ação anti-inflamatória e anti-apoptótica. Seu uso é considerado caro para um tratamento a longo prazo e de bom resultado quando a base da doença é inflamatória, como em disfunção de *Meibomius* ou *Sjogren*.

III. 7.4.3. TACROLIMUS

Sua ação é bloquear a atividade do linfócito T, mas com maior potência do que a ciclosporina. Seu uso preconizado em dose única diária teve bons resultados após 28 dias de tratamento para a síndrome do olho seco.

III. 7.4.4. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Não demonstraram segurança e efeitos terapêuticos suficientes para indicar seu uso.

III. 7.4.5. TETRACICLINAS

Atuam inibindo a síntese de proteínas bacterianas tóxicas e lipases, o que melhora o olho seco decorrente de blefarites e inflamação das glândulas de *Meibomius*. Mostraram também reduzir a ação das metaloproteinases, fosfolipases e colagenases. Os estudos levaram em conta a doxiciclina, minociclina e tetraciclina, que mostraram boa atuação em olho seco decorrente de rosácea ocular e distúrbios inflamatórios palpebrais. O protocolo eficaz de tratamento foi: ataque de 200mg de doxiciclina duas vezes ao dia por 30 dias, seguido de manutenção de 200mg ao dia completando 2 meses, intermitentemente. Outros estudos preconizaram manutenção a longo prazo da

dosagem de 20mg por dia de doxiciclina. Para a minociclina a dose de estudos mostrou eficiência em 100mg por dia por 3 meses. A doxiciclina em 40md em doses diárias foi a única liberada para uso pelo *Federal Drug and Food Administration* para uso a longo prazo para tratamento de rosácea.

III. 7.4.6. MACROLÍDEOS

O efeito anti-inflamatório da azitromicina foi estudado, tanto por via oral como por via tópica. Ela provocou efeito estimulatório nas glândulas de *Meibomius*, aumentando a concentração de fosfolipídeos, ésteres de colesterol, colesterol e lisossomas nas glândulas. O melhor efeito terapêutico se deu quando o olho seco foi decorrente de disfunção das glândulas de *Meibomius* decorrentes da rosácea. O uso tópico a 1% foi suficiente para melhora nos sintomas e via oral a proposta de uso estudada foi de 500mg por 3 dias repetidos em 3 ciclos de 7 dias de intervalo.

III. 7.5. CIRURGIAS

Cirurgias para corrigir o mal posicionamento palpebral como tarsorrafia, para retirar a conjuntivocálase e toxina botulínica para blefaroespasmos mostraram melhora nos sintomas e sinais de olho seco. Já as correções de dermatocálase, ptose e blefaroplastia inferior foram seguidas de piora nos sintomas e sinais de olho seco.

O implante de membrana amniótica para reconstrução da superfície ocular em casos de queimaduras químicas ou *Stevens Jhonson* mostram boa melhora na lubrificação e manutenção da superfície ocular. Em casos severos,

o autotransplante de glândulas salivares menores ou maiores mostrou efetividade.

III. 7.6. MODIFICAÇÕES NA DIETA

Alguns fatores se mostraram eficientes para melhorar a hidratação da superfície ocular no que se refere a hábitos alimentares: aumento da ingestão hídrica diária, O uso de ômega 3 e 6 na dieta mostrou ação anti-inflamatória na superfície ocular e melhora na produção lipídica das glândulas de *Meibomius*. A dose máxima de 3gramas ao dia foi analisada como segura, embora o tempo de tratamento, a proporção entre os ômegas 3 e 6 e a dosagem ideal de tratamento ainda necessitem de mais estudos para serem estabelecidas.

A suplementação com lactoferrina, uma glicoproteína natural do filme lacrimal com ação anti-inflamatória, anti-angiogênica e antibiótica, mostrou ser eficaz nos sintomas da síndrome do olho seco e nos parâmetros clínicos de controle em pacientes com síndrome de *Sjogren*. As doses estudadas foram entre 270mg e 300mg ao dia.

A suplementação com antioxidantes, vitaminas e minerais necessita de estudos mais apropriados para ser indicada como uma suplementação dietética eficaz no tratamento do olho seco.

IV.1 OBJETIVO DO ESTUDO:

Identificar as diferentes alterações de superfície ocular relacionadas ao uso do PVPI 2% tópico para assepsia em IVIS seriadas, analisando: questionário OSDI, NIBUT, análise do piscar, altura do menisco lacrimal, osmolaridade lacrimal, interferometria lacrimal e perda das glândulas de *Meibomius*.

V.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo caso-controle, de indivíduos submetidos a IVIS seriadas de anti-VEGF em um olho, utilizando o olho contralateral como controle. A seleção dos indivíduos foi através da análise retrospectiva de prontuários entre os anos de 2021 e 2022 Instituto de Retina e Vítreo de Londrina (Prof. Dr. AMBC). Após cumprir os critérios de inclusão, realizada a aplicação de questionário OSDI e exames de superfície ocular entre 2022 e 2023, na Clínica de Oftalmologia e Psicologia de Londrina, (Prof Dra APMTO), especializada em tratamento de olho seco e doenças de superfície ocular.

V.2. CASUÍSTICA

Participaram do estudo 32 indivíduos (64 olhos) de ambos os sexos, na faixa etária entre 48 anos e 94 anos.

V.3. SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram selecionados para o estudo indivíduos de ambos os sexos expostos ao uso de PVPI tópico a 2% em apenas um olho para IVIS de anti-VEGF (pelo menos 2 injeções, a última no mínimo 5 dias antes da coleta dos

dados).

Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina sob o parecer número 5.300.176 o que permitiu a participação dos sujeitos no estudo.

V.4. AMOSTRA

O tipo de amostragem utilizado foi o de conveniência. Os indivíduos foram convidados por telefone a participar do estudo. O telefonema foi feito aos pacientes selecionados pelos prontuários obedecendo aos critérios de seleção, inclusão e exclusão. Não foram convocados os pacientes com quaisquer um dos critérios de exclusão.

V.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

Indivíduos de ambos os sexos acima de 48 anos; uso de colírio de PVPI a 2% para assepsia do procedimento IVIS de anti-VEGF; as injeções intraoculares aplicadas em apenas um olho; boa compreensão do questionário OSDI; olho contralateral virgem de tratamento prévio com qualquer medicamento tópico.

V.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes:

Que não conseguiram compreender o questionário OSDI; pacientes em uso de medicamentos antidepressivos, diuréticos, simpaticomiméticos, colírios para glaucoma ou uso de lubrificantes oculares; alérgicos ao iodo; pacientes com condição clínica desfavorável a ser submetido aos procedimentos de exames para o estudo; casos com quantidade dos testes e qualidade dos testes inadequada; exames com imagens insatisfatórias ou dados insatisfatórios e inadequados.

V.7. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os pacientes passaram por seleção do pesquisador através da análise dos prontuários no Instituto de Retina e Vítreo. Após selecionados, foram convocados via telefone para participação no estudo. Os indivíduos concordantes foram convocados após agendamento prévio, passaram por uma anamnese direcionada, clínica e oftalmológica, receberam explicações sobre o estudo, a coleta e o uso de seus dados e sobre os consentimentos a serem assinados.

Os pacientes concordantes e em conformidade com os critérios do estudo foram agendados para coleta dos dados na Clínica de Oftalmologia e Psicologia de Londrina, (Prof Dra APMTO), onde o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado no dia da coleta de dados, antes da sua realização. Os dados da superfície ocular e filme lacrimal foram coletados através de exames no equipamento IDRA® (SBSSISTEMI, Orbasano, Torino, Italy). A coleta de dados da osmolaridade lacrimal foi feita pelo exame através do equipamento I-PEN® (I-MED PHARMA INC. Dollard-des-Ormeaux, QC,

Canada). Todos os exames e a aplicação do questionário foram realizados sempre pelo mesmo profissional executante.

V.8. VARIÁVEIS

As variáveis analisadas nesse estudo foram: Idade; Sexo; Dias da última aplicação; Número de aplicações; Questionário OSDI; Osmolaridade lacrimal; NIBUT; Interferometria do filme lacrimal; Altura do menisco lacrimal; Percentual de perda de glândulas meibomianas; Qualidade do piscar.

V.9. PROCEDIMENTOS

O protocolo seguido no Instituto de Retina e Vítreo para aplicação prévia das injeções intravítreas nos pacientes em estudo foi:

Aplicação de solução anestésica tópica colírio , uma gota, contendo cloridrato de tetracaína e fenilefrina a 1% (Anestésico®, Allergan), na superfície ocular; colocação de blefarostato para manter as pálpebras abertas; aplicação de uma gota de PVPI a 2% solução aquosa (Povidine®) na superfície ocular; aplicação da injeção do anti-VEGF; não se realiza irrigação com qualquer produto após as aplicações; prescrito Moxifloxacina sem conservantes por sete dias após o procedimento, uma gota a cada 8 horas (colírio Vigamox®, Alcon)^{50,51}.

Seguindo os protocolos de distanciamento e uso de máscaras conforme sugerido pelo Ministério da Saúde do Brasil para prevenção de transmissão do COVID 19, foram realizados os exames de superfície ocular.

A coleta dos dados da superfície ocular foi realizada na seguinte

sequência, visando evitar qualquer estímulo à secreção lacrimal reflexa e instilação de quaisquer medicamentos no momento da avaliação: explicação detalhada dos exames e questionário a que seria submetido; assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido; paciente orientado a não identificar de qualquer forma o olho em tratamento e o olho não tratado durante a coleta dos dados, nem durante o questionário OSDI.

Todos os dados coletados foram padronizados para primeiro serem coletados quanto ao olho direito e após, em olho esquerdo. Aplicação do questionário validado na língua portuguesa OSDI e somatório do seu escore; condução e posicionamento do paciente no equipamento IDRA® (SBSSISTEMI, Orbasano, Torino, Italy) captação no IDRA®, em vídeo, da qualidade do piscar e interferometria do filme lacrimal; captação de imagens no IDRA® e aferição da altura do menisco lacrimal; captação de imagem em vídeo do tempo de quebra do filme lacrimal (NIBUT); eversão da pálpebra inferior com cotonete e captação de imagem para aferir percentual de perda de glândulas meibomianas; posicionamento do paciente fora do equipamento IDRA®; aplicação do eletrodo I-PEN® (I-MED PHARMA INC. Dollard-des-Ormeaux, QC, Canadá) para captação de osmolaridade lacrimal em fundo de saco conjuntival inferior.

Após a coleta de todos os dados, realizamos as análises estatísticas descritiva, quantitativa e multivariada com o *software* STATA® versão 18.0, comparando os dados obtidos com a literatura existente.

V.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA E EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS

Toda a análise estatística foi realizada através do *Software* STATA® 18.0 e foi considerado um $p\text{-valor} \leq 0,05$ como valor de significância estatística em todos os testes.

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Os dados que não seguiram distribuição normal foram analisados pelo teste *Wilcoxon Rank-Sum* e descritos em média, mediana e intervalo interquartil. Os dados que apresentaram normalidade foram analisados pelo teste *T de Student* e apresentados em média e desvios-padrão.

Os resultados das variáveis em análise foram tabelados para a comparação sempre entre grupo caso – definidos como tratados, e grupo controle – definidos como não tratados. Para definir *outliers* e comparar as distribuições, foram construídos gráficos *Blox Plot* (diagrama de caixa) para cada variável analisada.

A tabela abaixo resume de forma prática os dados estatísticos descritos na sequência para melhor compreensão ilustrativa das estatísticas do estudo:

Tabela 5: Diferenças dos resultados da análise da superfície ocular dos olhos tratados e não tratados

Variáveis	Olhos tratados	Olhos controle	N	p-valor
Dias da última aplicação	52 (28-184)	0	34	
Número de aplicações	12 (6-20)	0	34	
OSDI	16 (6-39)	12,5 (8-39)	68	0,830
NBUT* (s)	10,30 (2,62)	10,78 (2,92)	68	0,476
Qualidade do piscar (%)	100 (100)	100 (100)	68	0,188
Camada lipídica (nm)	87 (77-90)	86 (74-100)	68	0,451
Altura do menisco (mm)	0,22 (0,19-0,31)	0,24 (0,20-0,27)	68	0,862
Perda de glândulas de Meibomius (%)	33 (24-45)	31,5 (25-39)	68	0,524
Osmolaridade* (mOsm)	305,6 (21,13)	313,8 (29)	40	0,296

Legenda: Valores da mediana com intervalo interquartil (IIQ) e *valores da média com desvio-padrão (DP). N, número de olhos.

V.10.1. DADOS DA VARIÁVEL DIAS DA ÚLTIMA APLICAÇÃO

Os resultados da variável dias da última aplicação seguem conforme a tabela 06 abaixo, não seguiram distribuição normal. Mesmo retirando os extremos de dias da última aplicação, considerados *outliers* e que pudessem gerar vieses indesejáveis, os dados estatísticos obtidos não sofreram alterações estatisticamente significativas para qualquer mudança no resultado do estudo como um todo ou de qualquer variável estudada.

Tabela 06 – Dados do dia da última aplicação

	Mediana	IIQ	Menor intervalo	Marior intervalo
Dias da última aplicação	52	28-184	5	1410

Legenda: IIQ = Intervalo Interquartil; Teste *Wilcoxon rank-sum*

V.10.2. DADOS DA VARIÁVEL NÚMERO DE APLICAÇÕES

Os resultados da variável número de aplicações seguem na tabela 07 abaixo:

Tabela 07 – Dados do número de aplicações;

	Mediana	IIQ	Menor número	Marior número
Número de aplicações	12	6-20	2	63

Legenda: IIQ = Intervalo Interquartil; Teste *Wilcoxon rank-sum*

V.10.3. DADOS DA VARIÁVEL ESCORE OSDI

O gráfico 01 de *Box plot* abaixo e a tabela 08 ilustram a comparação direta entre os olhos tratados e não tratados quanto a sua pontuação OSDI e mostra que não houve diferença entre a distribuição de pontuação do OSDI entre os olhos que receberam PVPI e os olhos-controle.

Tabela 08. Comparação entre os resultados obtidos no questionário OSDI para olhos tratados e controle:

	Mediana	IIQ	p-valor
Olhos tratados	16	6 - 39	
Olhos controle	12,5	8 - 39	0,830

Legenda: IIQ = Intervalo Interquartil; ; Teste *Wilcoxon rank-sum*

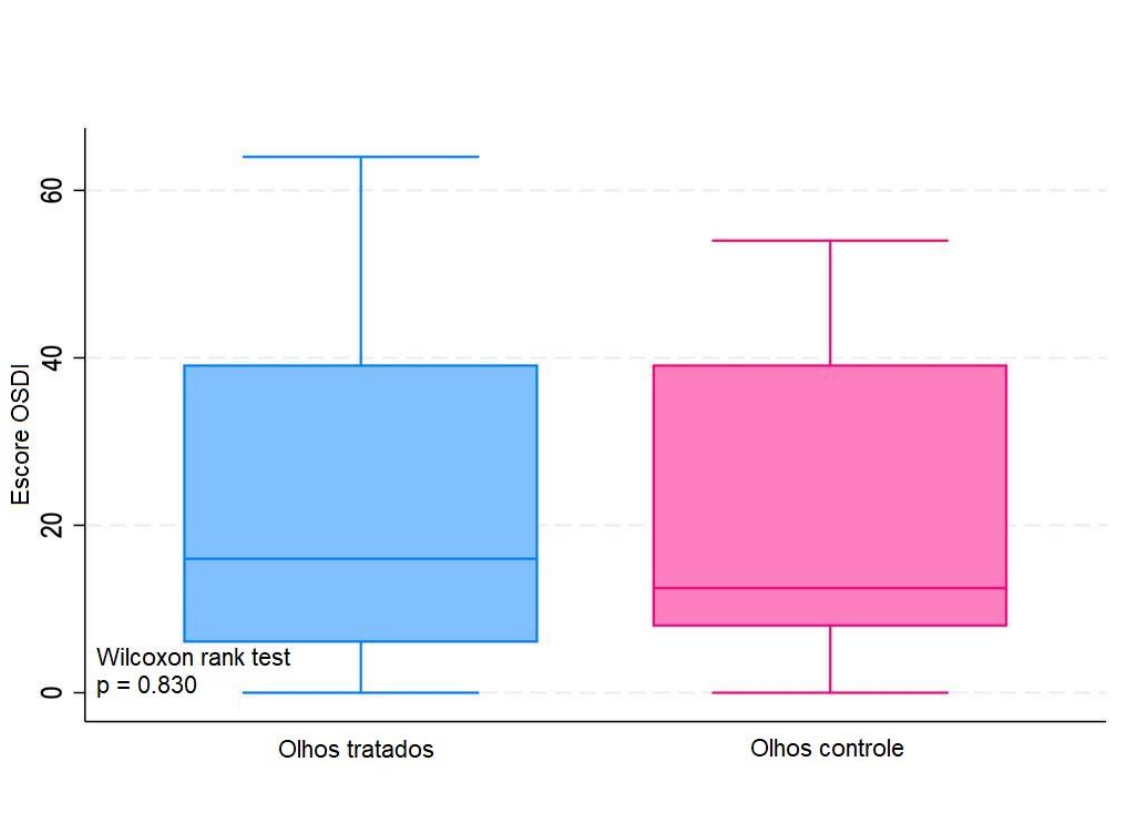


Gráfico 01 - *Box plot* comparando o Escore OSDI olhos tratados e controles mostrando que não houve diferença estatística entre os intervalos interquartis e medianas.

Ao se categorizar a variável em olho saudável, com pontuação menor que 13, e olho doente, com pontuação maior que 13, também não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa (Q-Quadrado = 0,0589 | p-value = 0,808) entre as frequências observadas em cada grupo conforme tabela 09 a seguir:

Tabela 09 – Correlação entre a classificação OSDI em olho saudável e doente e a aplicação do PVPI

OSDI	Tratado	Controle	Total
Olho Saudável	16	17	33
Olho Doente	18	17	35

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado

Dentro desses resultados, conclui-se que não houve diferença estatisticamente significativa nos escores OSDI entre os olhos tratados e os olhos controle.

V.10.4. DADOS DA VARIÁVEL NIBUT

Na análise do NIBUT para os olhos que receberam PVPI e olhos controle, obtivemos os dados conforme a tabela 10 e gráfico 02::

Tabela 10. Comparação entre os resultados obtidos no NIBUT para olhos tratados e não tratados

	Média (s)	DP	<i>p-valor</i>
Olhos Tratados	10,30	2,62	0,476
Olhos não-tratados	10,78	2,92	

Legenda: s= segundos; DP = Desvio – Padrão; *significativo; Teste T de *Student*

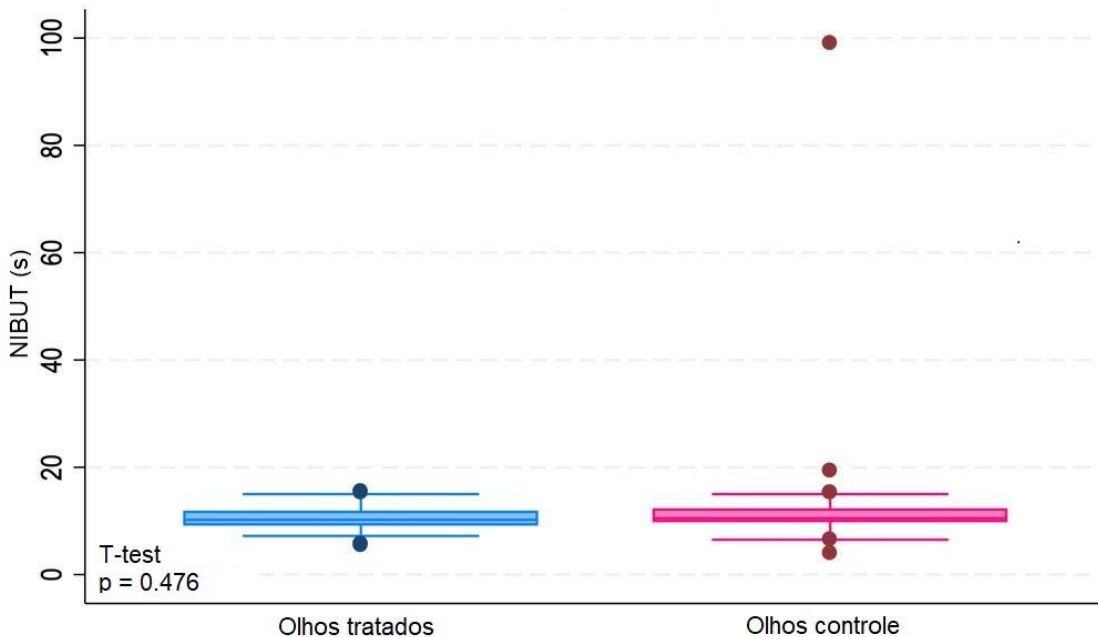


Gráfico 02 - *Box plot* comparando o valor NIBUT em olhos tratados e olhos controle (não tratados) mostrando que não houve diferença estatística entre as médias e os desvios-padrões dos grupos.

Ao categorizarmos a variável em olhos saudáveis, com NIBUT maior que 10 segundos e olhos doentes, com NIBUT menor que 10 segundos, conforme o gráfico 08 abaixo, vemos que não houve diferença estatisticamente significativa (Q-Quadrado = 0,5693 | p-valor = 0,451) entre as frequências dos grupos tratados e controle, conforme ilustra a tabela 11 a seguir:

Tabela 11- Correlação entre classificação pelo NIBUT em olhos saudáveis e doentes e a aplicação de PVPI

NIBUT	Tratado	Não Tratado	Total
Olho doente	14	11	25
Olho saudável	20	23	43
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

V.10.5. DADOS DA VARIÁVEL QUALIDADE DO PISCAR:

Ao analisar a variável qualidade do piscar nos olhos que receberam o PVPI e nos olhos controle, obtivemos Os seguintes dados conforme a tabela 12 e gráfico 03, mostrando que não houve diferença estatística entre os grupos, com um p valor de 0,188:

Tabela 12. Comparação entre a qualidade do piscar em olhos tratados com PVPI e olhos não tratados

Grupos	Mediana (%)	IIQ (%)	p -valor
Olhos tratados	100	100 – 100	0,188
Olhos não-tratados	100	100 – 100	

Legenda: % = Porcentagem; IIQ = Intervalo Interquartil; Teste *Wilcoxon rank-sum*

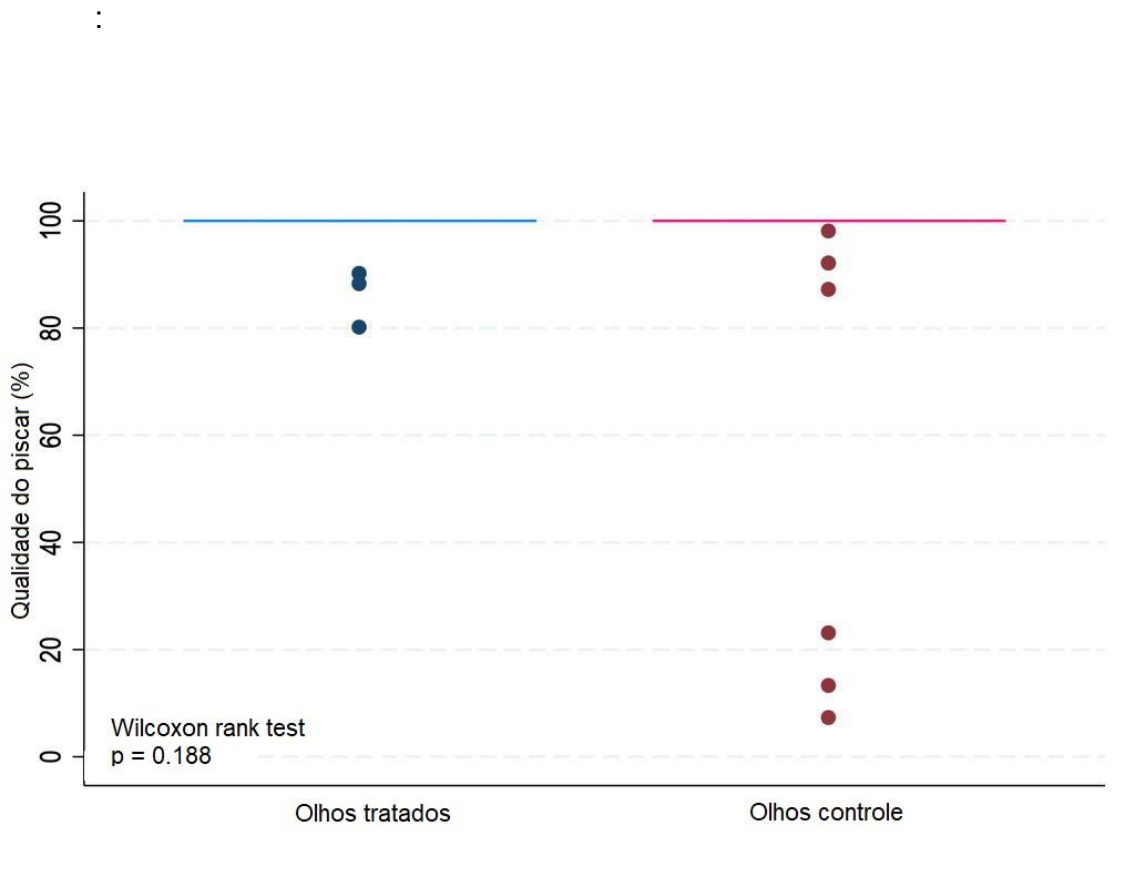


Gráfico 03 – *Box plot* comparando o piscar em olhos tratados e olhos controle (não tratados) mostrando que não houve diferença estatística entre as medianas e os intervalos interquartis dos dois grupos.

Ao categorizar a variável entre piscar completo – olhos saudáveis e piscar incompleto – olhos doentes, vimos que não houve diferença estatisticamente significativa (Q-Quadrado = 1,061 | p-valor = 0,303) entre as frequências observadas e as esperadas em cada grupo, conforme ilustra a tabela 13 a seguir:

Tabela 13 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes pelo piscar e aplicação de PVPI

Piscar	Tratado	Controle	Total
Olho doente	1	3	4
Olho saudável	33	31	64
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

V.10.6. DADOS DA VARIÁVEL CAMADA LIPÍDICA:

A análise da variável camada lipídica em olhos que receberam o PVPI e olhos controle, apresentou os seguintes resultados conforme a tabela 14 e gráfico 04:

Tabela 14. Análise da camada lipídica entre olhos que receberam o PVPI e em olhos controle

	Mediana (nm)	IIQ	p-valor
Olhos tratados	87	77- 90	0,451
Olhos controle	83,44	86	74-100

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; nm = Nanômetro IIQ = Intervalo Interquartil; Teste *Wilcoxon rank-sum*

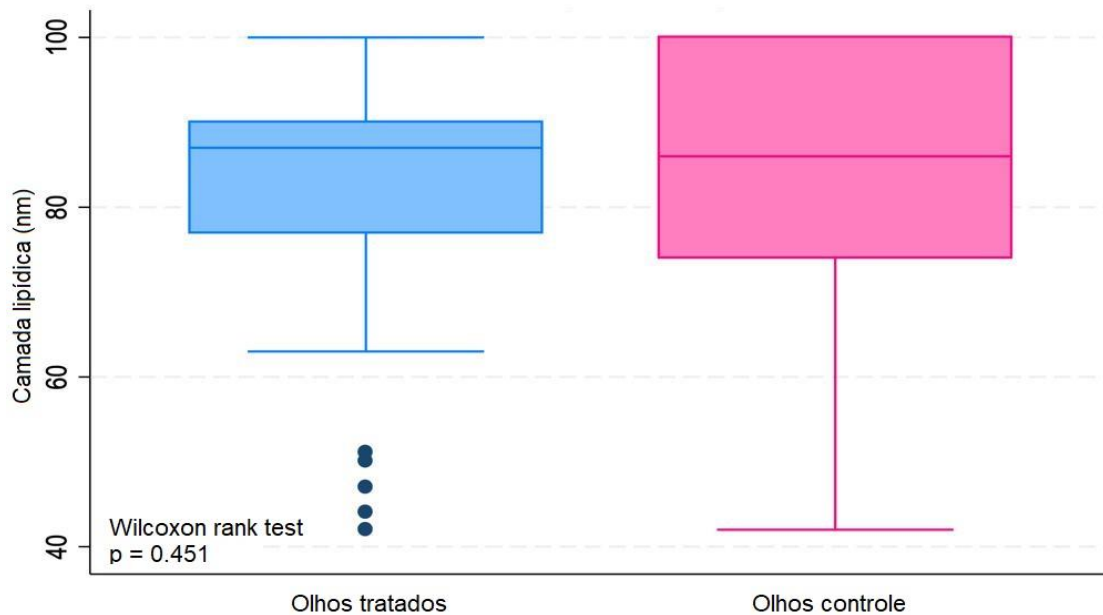


Gráfico 04 - *Box plot* comparando a espessura em camada lipídica em nanômetros entre os olhos tratados e olhos controle (não tratados) mostrando que não houve diferença estatística entre as medianas e intervalos interquartis dos dois grupos.

Todos os olhos da pesquisa se mantiveram dentro da faixa de normalidade de espessura: entre 15 e 160 nanômetros. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os olhos expostos ao PVPI e os não expostos ao PVPI quando se leva em conta a espessura da camada lipídica do filme lacrimal.

Ao categorizar a variável, vemos que não houve correlação (Qui-Quadrado = 0,128 | p-valor = 0,720) entre as frequências observadas e as esperadas em cada grupo (tabela 15).

Tabela 15 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a espessura da camada lipídica e a aplicação de PVPI

Espessura da camada lipídica	Tratado	Não Tratado	Total
Olho Doente	5	4	9
Olho Saudável	29	30	59
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

V.10.7. DADOS DA VARIÁVEL ALTURA DO MENISCO:

Os dados obtidos pelas medidas da altura do menisco lacrimal nos olhos que foram tratados e olhos controle são apresentados conforme a tabela 16:

Tabela 16. Análise da altura do menisco lacrimal entre os olhos que receberam o PVPI e em olhos controle

	Média (mm)	Mediana	IIQ	p-valor
Olhos Tratados	0,26	0,22	0,19 - 0,31	0,862
Olhos controle	0,25	0,26	0,20 - 0,27	

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; mm = Milímetro; IIQ = Intervalo Interquartil; *significante; Teste *Wilcoxon rank-sum*

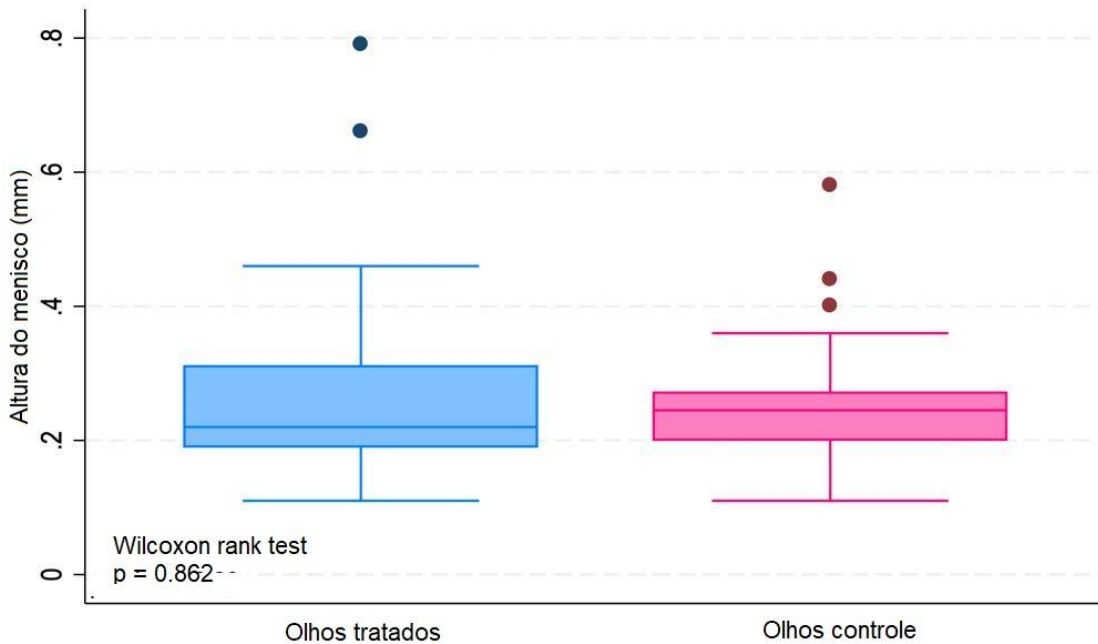


Gráfico 05 – *Box plot* comparando altura do menisco lacrimal em milímetros entre os olhos tratados e os olhos controle (não tratados) mostrando que não houve diferença estatística entre as medianas e intervalos interquartis entre os dois grupos.

A altura mínima considerada normal para o menisco lacrimal é de 0,22mm. Comparando os olhos tratados e não tratados, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa na altura do menisco lacrimal entre os olhos tratados e não tratados, estando a média e a mediana de ambos os grupos acima do valor estipulado como mínimo para a normalidade.

Ao categorizar a variável, vemos que não foi possível testar uma correlação entre as frequências observadas e as esperadas em cada grupo (tabela 17), uma vez que não houve observação considerada doente por tal classificação.

Tabela 17 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a altura do menisco e a aplicação de PVPI

Altura do menisco	Tratado	Não Tratado	Total
Olho Doente	0	-	0
Olho Saudável	34	34	68
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

V.10.8. DADOS DA VARIÁVEL PERDA DE GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS:

Os dados obtidos pelas medidas da perda de glândulas de Meibomius nos olhos que foram tratados e nos olhos controle são apresentados conforme a tabela 18 e gráfico 06:

Tabela 18. Porcentagem de perdas de glândulas de meibomius nos olhos que receberam PVPI e olhos controle

	Mediana (%)	IIQ (%)	p-valor
Olhos tratados	33	24 - 45	0,524
Olhos controle	31,5	25 - 39	

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; % = Porcentagem; IIQ = Intervalo Interquartil; Teste *Wilcoxon rank-sum*

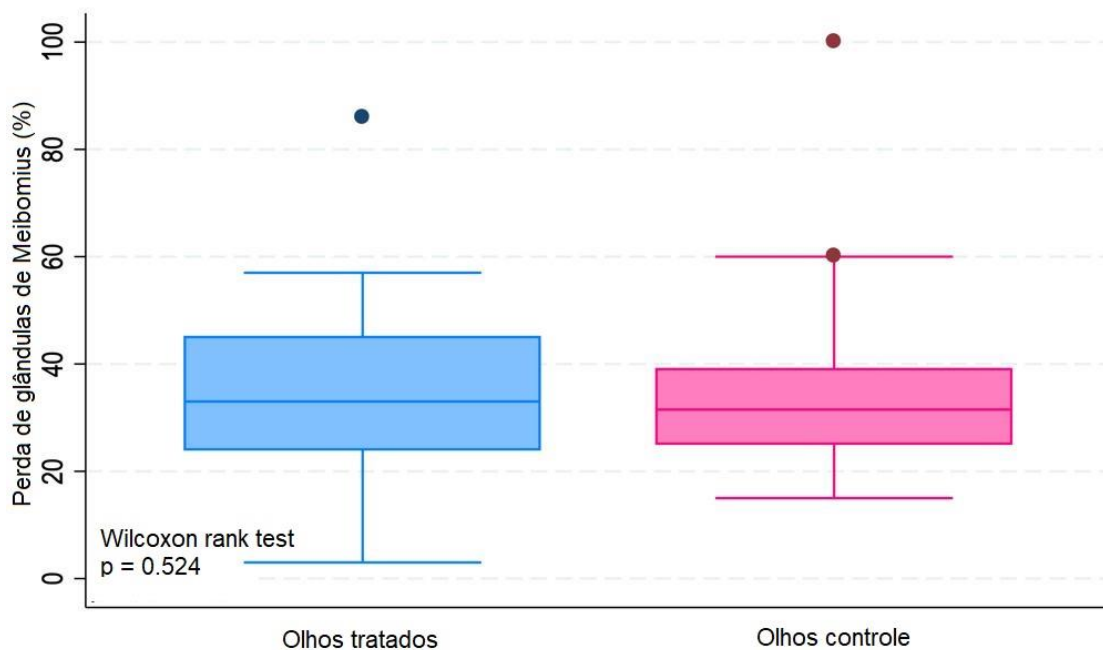


Gráfico 06 - *Box plot* comparando perda de glândulas de *Meibomius* entre os olhos tratados e olhos controle (não tratados)

Percebemos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de perda de glândula de *Meibomius* entre os olhos tratados e não tratados.

Ao categorizar a variável, vemos que não houve correlação (Qui-Quadrado = 3,138 | p-valor = 0,076) entre as frequências observadas e as esperadas em cada grupo (Tabela 19).

Tabela 19 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a e a aplicação de PVPI

Perda de glândulas de Meibomius	Tratado	Não Tratado	Total
Olho Doente	0	3	3
Olho Saudável	34	31	65
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

V.10.9. DADOS DA VARIÁVEL OSMOLARIDADE LACRIMAL:

Os dados obtidos pelas medidas da osmolaridade lacrimal nos olhos que foram tratados e olhos controle são apresentados conforme a tabela 20 e gráfico 07:

Tabela 20. Análise dos valores de osmolaridade em olhos que receberam PVPI e olhos - controle (não tratados)

	Média (mOsm)	Desvio Padrão	p-valor
Olhos Tratados	305,61	21,13	0,296
Olhos controle	313,76	29	

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; mOsm = Miliosmol; Teste *T-Student*.

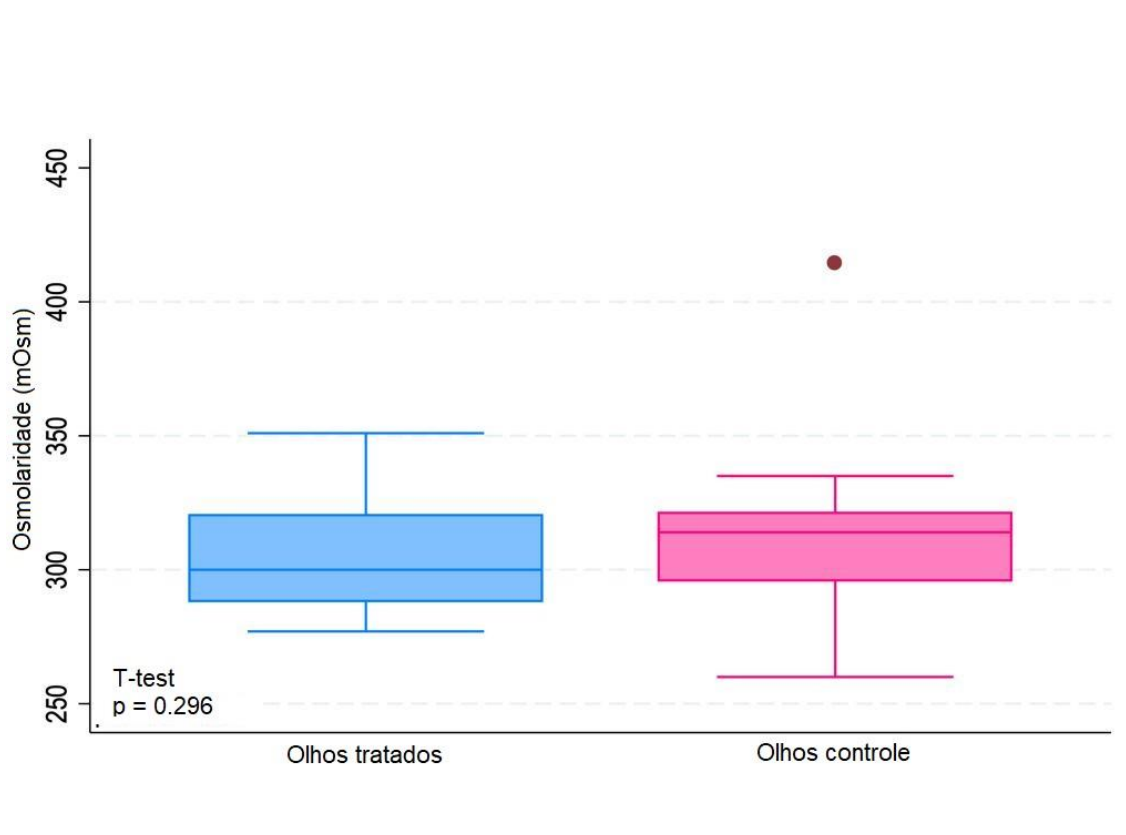


Gráfico 07 – *Box plot* comparando osmolaridade lacrimal em mOsm entre os olhos tratados e olhos controle (não tratados) mostrando que não houve diferença estatística entre as médias e desvios-padrões entre os grupos.

Observamos que não houve diferença estatística nos valores gerais dos olhos que receberam PVPI e nos olhos-controle, quanto à osmolaridade lacrimal

Observamos ainda que mesmo classificando os olhos entre olhos doentes ou saudáveis não houve diferença estatisticamente significativa (Q-Quadrado = 1,72 | p-valor = 0,189) entre as frequências observadas e esperadas em cada grupo conforme a tabela 21 abaixo:

Tabela 21 - Correlação entre olhos saudáveis e doentes segundo a osmolaridade e a aplicação de PVPI

Osmolaridade lacrimal	Tratado	Não Tratado	Total
Olho Doente	13	8	21
Olho Saudável	2	26	47
Total	34	34	68

Legenda: PVPI = Polivinil Pirrolidona Iodo ou iodopovidona; Teste Qui-Quadrado.

Concluimos então pela análise estatística que nenhum resultado das variáveis analisadas foi estatisticamente considerável. Mesmo quando se compara apenas os olhos com valores de exame clinicamente alterados (considerados fora dos limites normais), isolando-os e correlacionando ao uso do PVPI, não se obtém relação estatística que forneça relação de causa e consequência entre os resultados obtidos.

V.10.10. ANÁLISE MULTIVARIADA

Fizemos uma correlação cruzada entre os resultados dos testes aplicados entre si. Buscamos variáveis confundidoras que pudessem ser controladas através de uma análise exploratória usando o modelo de regressão linear multivariada.

Isolando o **escore OSDI** e cruzando seus resultados com outras variáveis, tais como camada lipídica, altura do menisco, perda de glândulas de *Meibomius*, sexo, dias da última aplicação e números de aplicações e buscamos dados que pudessem estar confundindo os resultados.

Ao isolar o escore OSDI com os dias da última aplicação, apesar de obtermos um coeficiente negativo (p-valor = 0,287) tivemos ausência de correlação estatística significativa entre os dados.

Comparamos o escore OSDI com o número de injeções, (p-valor 0,357) não obtivemos correlação estatística significativa.

Ao controlar para as seguintes variáveis: NIBUT, perda de glândula de *Meibomius*, número de aplicações e dias da última aplicação de acordo com o tratamento, verificou-se que sexo foi uma variável importante para explicar a variabilidade no escore de OSDI (coef = 15,63 | p-valor = 0,003). Em média, controlando para as variáveis mencionadas anteriormente, ser do sexo feminino contribui com um acréscimo no OSDI em pontos de 15,63 [5,85;25,41].

Comparando a variável **NIBUT** com os resultados das outras variáveis:

Após controlar para as variáveis altura do menisco e PISCAR, idade contribuiu de forma estatisticamente significativa com a variabilidade no escore NIBUT (coef = -0,067 | p-valor = 0,03). Nesse sentido, o acréscimo de um ano de idade em média leva a uma queda no escore NIBUT de - 0,067 [- 0,12; - 0,006]. Comparando o NIBUT com o número de aplicações (p-valor = 0,840) e o intervalo o dia da última aplicação (p-valor = 0,725) não houve diferença estatística considerável

Usando como desfecho a variável **camada lipídica**, após controlar para as variáveis altura do menisco, idade de acordo com o tratamento, sexo, número de aplicações e dias da última aplicação, conforme ilustra a tabela abaixo, apenas a osmolaridade lacrimal contribuiu de forma estatisticamente significativa com a variabilidade na camada lipídica (coef = -0,266 | p-valor = 0,004). Nesse sentido, o acréscimo de uma unidade na osmolaridade lacrimal leva a uma queda na camada lipídica de -0,266 [-0,442;-0,089].

Analisando a variável **perda de glândula de Meibomius**, controlando o resultado das variáveis altura do menisco, OSDI, sexo, número de aplicações e dias da última aplicação, encontramos que idade e sexo de acordo com o tratamento contribuíram de forma estatisticamente significativa com a variabilidade na camada lipídica [(coef = 0,562 | p-valor = 0,004) (coef=- 5,622 | p-valor = 0,048)]. Nesse sentido, o acréscimo de um ano de idade levaria em média a diminuição em - 0,562 [-0,192; -0,932] na camada lipídica. Para um mesmo grupo tratamento, o sexo feminino levou a uma diminuição em - 5,622 [-11,182; -0,061].

Analisamos a variável **osmolaridade lacrimal**, obtivemos o resultado de que idade, camada lipídica, altura do menisco, idade de acordo com tratamento e sexo foram importantes para explicar a variabilidade na osmolaridade lacrimal.

Notamos que quanto maior a idade, menor foi o valor da osmolaridade lacrimal. No entanto, o fato de ser do grupo dos tratados reduziu essa queda no valor da osmolaridade lacrimal com o avançar da idade.

Ao correlacionar camada lipídica, altura do menisco lacrimal e osmolaridade lacrimal, observamos que quanto maior a camada lipídica e a altura do menisco lacrimal, menor foi o valor da osmolaridade lacrimal.

Ser do sexo feminino implicou em uma osmolaridade lacrimal maior. No entanto, estar no grupo dos tratados fez com que esse aumento na osmolaridade lacrimal seja menor, ou seja, reduziu o aumento da osmolaridade relacionada a ser do sexo feminino.

VI – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS, COMPARAÇÃO COM A LITERATURA

Após a análise descritiva e quantitativa dos resultados, chegamos à conclusão de que o uso do PVPI a 2% em injeções intravítreas seriadas não interferiu nas variáveis analisadas de forma estatisticamente significativa, não estando relacionado a mudanças positivas ou negativas em seus resultados.

Através da análise multivariada, obtivemos dados interessantes:

Ao se controlar as seguintes variáveis: NIBUT, perda da glândula meibomiana, número de aplicações e dias da última aplicação de acordo com o tratamento, viu-se que o sexo foi uma variável importante para explicar a variabilidade no escore OSDI (coef = 15,63 | valor p = 0,003). Em média, controlando as variáveis acima, ser do sexo feminino contribui para um aumento do OSDI de 15,63 pontos. Esse dado corrobora a literatura que afirma que o sexo feminino é fator de risco para doenças relacionadas a Síndrome do Olho Seco^{14,16,26,62}.

Após controle para as variáveis: altura do menisco, idade segundo o tratamento, osmolaridade lacrimal, houve contribuição estatisticamente de forma significativa para a variabilidade da camada lipídica (coef = -0,266 | p-valor = 0,004). Nesse sentido, a adição de uma unidade na osmolaridade lacrimal levou a uma queda na camada lipídica de -0,266. Essa correlação ainda é pouco feita na literatura e esse dado vem a somar aos poucos estudos que se referem a ele⁶³.

Depois de se controlar as variáveis, altura do menisco, OSDI, dias da última aplicação, idade e sexo de acordo com o tratamento, houve contribuições estatisticamente significativas para a variabilidade da camada lipídica [(coef = 0,562 | p-valor = 0,004) (coef= - 5,622 | p-valor = 0,048)]. Nesse sentido, o acréscimo de um ano de idade levaria a uma diminuição de -0,562 em média. Para o mesmo grupo de tratamento, o sexo feminino levaria a uma diminuição ainda maior, de -5.622 em média, corroborando o sexo feminino como maior fator de risco para a piora dos parâmetros de achados de olho seco^{16,62,64}.

As variáveis, idade, camada lipídica, altura do menisco, sexo de acordo com o tratamento, Idade de acordo com o tratamento e sexo foram importantes para explicar a variabilidade na osmolaridade da lágrima: observou-se que quanto maior a idade, menor o valor da osmolaridade lacrimal, dado condizente com a literatura^{16,26,31,64,65}. No entanto, estar no grupo tratado retardou essa queda no valor da osmolaridade lacrimal com o avançar da idade.

Assim como “ser mulher” implicou em maior osmolaridade lacrimal, corroborando a literatura^{16,62,64}, no entanto, estar no grupo tratado fez com que esse aumento da osmolaridade lacrimal fosse menor.

Quanto maior foi a aferição da camada lipídica e a altura do menisco, dados que caminham linearmente conforme a literatura mostra⁶⁵ menor foi o valor da osmolaridade lacrimal, dado que ainda pouco estudado na literatura⁶⁵.

O uso de iodo na superfície ocular não se relacionou estatisticamente com nenhum dos parâmetros analisados, ao contrário do que se esperava com relação aos danos do iodo na superfície ocular encontrados descritos na literatura^{7,10,11,19,20,66}.

É possível que o mecanismo de regeneração celular recomponha

satisfatoriamente a superfície ocular ou que a homeostase lacrimal compense os danos causados pelo iodo nas células em questão¹².

A literatura também mostra que existem artigos, apontando para uma melhora na função lacrimal de alguns pacientes que usaram iodo na assepsia ocular²¹, talvez devido a uma ação antimicrobiana, impedindo a proliferação da flora bacteriana que poderia produzir enzimas nocivas ou causar meibomite e blefarite. Malmin et al²¹ ainda levanta a hipótese, em um estudo caso controle semelhante, de que o próprio anti VEGF injetado no vítreo possa estar causando efeitos nos tecidos adjacentes, controlando a inflamação da superfície ocular pelo seu efeito sobre a proliferação de neovasos²³.

É descrito que a concentração de VEGF do filme lacrimal em pacientes com síndrome do olho seco é maior do que em olhos saudáveis controle e que a aplicação do anti-VEGF bevacizumab nas glândulas de *Meibomius* levou a uma melhora nos parâmetros vascularização da margem palpebral, vermelhidão ocular e tempo de ruptura do filme lacrimal⁶⁷.

Os resultados obtidos em nosso estudo não contraindicam o uso de iodo para assepsia ocular, nem indicam seu uso para protocolos com concentrações maiores ou mais aplicações que os protocolos atuais.

Pudemos observar, através da análise estatística multivariada, que os fatores de risco para olho seco idade e sexo feminino, se confirmaram como fatores relacionados a piores resultados nos testes de medição do menisco lacrimal, questionário OSDI e interferometria do filme lacrimal, corroborando a literatura quanto a serem fatores de risco para o diagnóstico da doença do olho seco^{14,16,31}.

VII. CONCLUSÕES

O uso do iodo na superfície ocular para assepsia em injeções intravítreadas seriadas mostrou-se não se relacionar estatisticamente aos parâmetros que utilizamos para diagnosticar a síndrome do olho seco. Não se relacionou a alterações na superfície ocular, conforme era nosso objetivo, nos métodos de análise utilizados no nosso estudo. Assim seguem os resultados:

Nas variáveis questionário OSDI, NIBUT, análise do piscar, altura do menisco lacrimal, interferometria do filme lacrimale perda de glândulas de Meibomius não houve correlação entre os resultados obtidos dos olhos tratados com PVPI e os olhos controle..

No item osmolaridade lacrimal, não houve diferença estatística entre os dados encontrados comparando os olhos caso e os olhos controle, mas observamos uma queda da osmolaridade em mulheres e idosos nos olhos tratados com PVPI comparados aos olhos controle na análise multivariada.

O fato de não ter havido correlação estatisticamente significativa para os testes aplicados aos olhos caso comparados aos olhos controle pode se dever ao tamanho da amostra ter sido pequeno, a um falso negativo ou simplesmente ao fato de que o iodo na quantidade e frequência utilizada de PVPI realmente não levaria a um dano histológico que possa refletir em alterações funcionais na prática.

É possível que o mecanismo de regeneração celular recomponha a superfície ocular de maneira satisfatória ou que a homeostase lacrimal compense os danos causados pelo iodo nas células em questão.

A revisão de literatura mostra ainda que pode haver uma melhora na

função lacrimal de alguns pacientes que usaram o iodo na assepsia ocular, talvez por uma ação antimicrobiana, evitando a proliferação de flora bacteriana que poderiam produzir enzimas danosas ou causar meibomites e blefarites.

Pudemos observar também através da análise estatística multivariada que os fatores de risco para olho seco idade e sexo feminino confirmaram-se como fatores relacionados a resultados piores nos testes de medida do menisco lacrimal, questionário OSDI e interferometria do filme lacrimal, corroborando a literatura quanto a serem fatores de risco para diagnóstico de doença do olho seco.

Os resultados não contraindicam o uso do iodo para a assepsia ocular nem indicam seu uso para protocolos de maiores concentrações ou mais aplicações do que os atuais protocolos existentes.

VIII. REFERÊNCIAS

- 1 Oakley C, Allen P, Hooshmand J, Vote BJT. Pain and antisepsis after ocular administration of povidone-iodine versus chlorhexidine. *Retina* 2018; **38**: 2064–2066.
- 2 Bever GJ, Brodie FL, Hwang DG. Corneal Injury from Presurgical Chlorhexidine Skin Preparation. *World Neurosurg* 2016; **96**: 610.e1-610.e4.
- 3 Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borra´s F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased Corneal Sensitivity in Patients with Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46:2341.
- 4 Fukuda M, Shibata S, Shibata N, Fujita N, Miyashita H, Tanimura N *et al.* Polyvinyl alcohol-iodine induced corneal epithelial injury in vivo and its protection by topical rebamipide treatment. *PLoS One* 2018; **13**: e0208198.
- 5 Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone–iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; **29**: 19–32.
- 6 Kanclerz P, Myers WG. Potential substitutes for povidone-iodine in ocular surgery. *Eye* 2021; **35**: 2657–2659.
- 7 Reibaldi M, Avitabile T, Bandello F, Longo A, Bonfiglio V, Russo A *et al.* The Effectiveness of 0.6% Povidone Iodine Eye Drops in Reducing the Conjunctival Bacterial Load and Needle Contamination in Patients Undergoing Anti-VEGF Intravitreal Injection: A Prospective, Randomized Study. *J Clin Med* 2019; **8**: 1031.
- 8 Shelanski HA SM. PVP-iodine: history, toxicity, and therapeutic uses. *J Int Coll Surg* 1956; **25**: 727–734.
- 9 Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *The American Journal of Surgery* 1986; **151**: 400–406.
- 10 Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Francis IC. Povidone-Iodine 3-Minute Exposure Time is Viable in Preparation for Cataract Surgery. *Eur J Ophthalmol* 2017; **27**: 573–576.
- 11 Peden MC, Hammer ME, Suner IJ. Dilute povidone-iodine prophylaxis maintains safety while improving patient comfort after intravitreal injections. *Retina* 2019;39 (11):2219-14.
- 12 Shigeyasu C, Shimazaki J. Ocular surface reconstruction after exposure to high concentrations of antiseptic solutions. *Cornea* 2012;31 (1):59-65.
- 13 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; **15**: 276–283.
- 14 Zhang X, Wang L, Zheng Y, Deng L, Huang X. Prevalence of dry eye disease in the elderly. *Medicine* 2020; **99**: e22234
- 15 Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006; **82**: 885–898.
- 16 Cai Y, Wei J, Zhou J, Zou W. Prevalence and Incidence of Dry Eye Disease in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Res* 2022; **65**: 647–658.
- 17 Saedon H, Nosek J, Phillips J, Narendran N, Yang YC. Ocular surface

- effects of repeated application of povidone iodine in patients receiving frequent intravitreal injections. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; **36**: 343–346.
- 18 Shimada H, Arai S, Nakashizuka H, Hattori T, Yuzaka M. Reduction of anterior chamber contamination rate after cataract surgery by intraoperative surface irrigation with 0,25% povidone-iodine. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):11-17.e1.
- 19 Silas MR, Schroeder RM, Thomson RB, Myers WG. Optimizing the antisepsis protocol: Effectiveness of 3 povidone–iodine 1.0% applications versus a single application of povidone–iodine 5.0%. *J Cataract Refract Surg* 2017; **43**: 400–404.
- 20 Oakley CL, Vote BJ. Aqueous chlorhexidine (0,1%) is an effective alternative to povidone-iodine for intravitreal injection prophylaxis. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e808-e9.
- 21 Malmin A, Thomseth VM, Førland PT, Khan AZ, Hetland HB, Chen X *et al*. Associations between Serial Intravitreal Injections and Dry Eye. *Ophthalmology* 2023; **130**: 509–515.
- 22 Merani R, McPherson ZE, Luckie AP, Gilhotra JS, Runciman J, Durkin S, *et al*. Aqueous chlorexidine for intravitreal injection antisepsis: a case series and review of the literature. *Ophthalmology* 2016;123(12):2588-94
- 23 Roda M, Corazza I, Reggiani ML. Dry eye disease and tear cytokine levels – a meta analysis. *Int J Mol Sci*. Apr 28 2020;21(9)doi: 10.3390/ijms2109311.
- 24 Liu N, Liu L, Li J, Sun Y. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Symptom in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol* 2014; **2014**: 1–8.
- 25 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F *et al*. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017; **15**: 334–365.
- 26 Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi Study. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2361-7.
- 27 Ingole SA, Kumbharkhane A. Temperature dependent Broadband dielectric relaxation study of Aqueous Polyvinylpyrrolidone (PVP K-15, K-30 & K-90) using a TDR. *Phys Chem Liquids* 2021; **59**: 806–816.
- 28 Kim S, Ahn Y, Lee Y, Kim H. Toxicity of Povidone-iodine to the ocular surface of rabbits. *BMC Ophthalmol* 2020; **20**: 359.
- 29 Lindquist TD, Maxwell AJ, Miller TD, Win'E TL, Novicki T, Fritsche TR *et al*. Preparation of Corneal Donor Eyes Comparing 1% Versus 5% Povidone–Iodine. *Cornea* 2011; **30**: 333–337.
- 30 Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best A-L, Barreau E, Labetoulle M *et al*. Vieillesse de la surface oculaire : physiopathologie et conséquences pratiques pour la prise en charge. *J Fr Ophtalmol* 2018; **41**: 262–270.
- 31 Han SB. Prevalence of Dry Eye Disease in an Elderly Korean Population. *Archives of Ophthalmology* 2011; **129**: 633.
- 32 Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathological study of the human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology*. 1995;(102(4)):678-86.
- 33 Hua R, Yao K, Hu Y, Chen L. Discrepancy between subjectively reported symptoms and objectively measured clinical findings in dry eye: a population based analysis. *BMJ Open* 2014; **4**: e005296–e005296.

- 34 Yu K, Asbell PA, Shtein RM, Ying G-S. Dry Eye Subtypes in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study: A Latent Profile Analysis. *Transl Vis Sci Technol* 2022; **11**: 13.
- 35 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017; **15**: 539–574.
- 36 Dietrich J, Garreis F, Paulsen F. Pathophysiology of Meibomian Glands – An Overview. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; **29**: 803–810.
- 37 Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol* 2020; **40**: 503–510.
- 38 Dang A, Nayeni M, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients: systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2020; **55**: 3–11.
- 39 Liu N, Liu L, Li J, Sun Y. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Symptom in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol* 2014; **2014**: 1–8.
- 40 Jay H. Krachmer MJMEJH. *Cornea: fundamentals, diagnosis and management*. 4th ed. 2017.
- 41 Niederkorn JY, Kaplan HJ. Rationale for Immune Response and the Eye. *Immune Response and the Eye*. Basel: KARGER; 2007. p. 1–3.
- 42 Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report from the Asian Dry Eye Society. *Ocular Surface*. 2017;15(1):65-76.
- 43 Yeh S, Song XJ, Farley W, Li Dq, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):124-9.
- 44 Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(Suppl.1):S211-20.
- 45 De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006 Sep;83(3):526-35. doi: 10.1016/j.exer.2006.02.004. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16643899.
- 46 Delaleu N, Jhonsson MV, Appel S, Jhonsson R. New concepts in the pathogenesis of Sjogrens Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(4)833-45.
- 47 Lee BH, Tudares MA, Nguyen CQ. Sjögren's syndrome: An old tale with a new twist. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; **57**: 57–66.
- 48 Luo L, Li D-Q, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar Saline Is a Proinflammatory Stress on the Mouse Ocular Surface. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* 2005; **31**: 186–193.
- 49 Fernandez C, et al. Relation between Corneal Innervation with Confocal Microscopy and Corneal Sensitivity with Noncontact Esthesiometry in Patients with Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48:173.
- 50 Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borra´s F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased Corneal Sensitivity in Patients with Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46:2341.
- 51 CASALS MR, ZERON, PB. *Lessons from disease mimicking Sjogrens syndrome*. *Clin Ver Allergy Immunol*. 2007;32(3):275-83.

- 52 Wu Y, Wang C, Mou Y, Yuan K, Huang X. Advances in dry eye disease examination techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:826530
- 52 Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T *et al*. Strip Meniscometry: A New and Simple Method of Tear Meniscus Evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**: 1895.
- 53 Zhang X, Wang L, Zheng Y, Deng L, Huang X. Prevalence of dry eye disease in the elderly. *Medicine* 2020; **99**: e22234.
- 54 Mantelli F, Lambiase A, Sacchetti M, Orlandi V, Rosa A, Casella P *et al*. Cocaine snorting may induce ocular surface damage through corneal sensitivity impairment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; **253**: 765–772.
- 55 Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of Aqueous-Deficient and Evaporative Dry Eye in a Clinic-Based Patient Cohort. *Cornea* 2012; **31**: 472–478.
- 56 Fjærvoll H, Fjærvoll K, Magno M, Moschowits E, Vehof J, Dartt DA *et al*. The association between visual display terminal use and dry eye: a review. *Acta Ophthalmol* 2022; **100**: 357–375
- 57 Nowak M, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, Sieminska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna*. 2003;1007(7-9):4479-82.
- 58 Al-Namaeh M. A systematic review of the effect of omega-3 supplements on meibomian gland dysfunction. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; **12**: 251584142095218.
- 59 Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(4):1319-28.
- 60 Zemanová M. Dry Eyes Disease. A review. *Czech and Slovak Ophthalmology* 2020; **77**: 107–119.
- 61 Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX *et al*. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017; **15**: 575–628.
- 62 Moss SE. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome. *Archives of Ophthalmology* 2000; **118**: 1264.
- 63 Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T *et al*. Strip Meniscometry: A New and Simple Method of Tear Meniscus Evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**: 1895.
- 64 Zhang X, Wang L, Zheng Y, Deng L, Huang X. Prevalence of dry eye disease in the elderly. *Medicine* 2020; **99**: e22234.
- 65 Tukenmez-Dikmen N, Yildiz EH, Imamoglu S, Turan-Vural E, Sevim MS. Correlation of Dry Eye Workshop Dry Eye Severity Grading System With Tear Meniscus Measurement by Optical Coherence Tomography and Tear Osmolarity. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* 2016; **42**: 153–157.
- 66 Kanclerz P, Myers WG. Potential substitutes for povidone-iodine in ocular surgery. *Eye* 2021; **35**: 2657–2659.
- 67 Jiang X, Wang Y, Lv H, Liu Y, Zhang M, Li X. Efficacy of intra-meibomian gland injection of the anti-VEGF agent bevacizumab for the treatment of meibomian gland dysfunction with lid-margin vascularity. *Drug Des Devel Ther* 2018; **Volume 12**: 1269–1279.

IX. ARTIGO

O artigo referente a presente dissertação será submetido à revista *International Journal of Retina and Vitreous*, e segue conforme as normas de edição do periódico:

TITLE

Using 2% PVPI topical solution for serial intravitreal injections and ocular surface findings: a case control study

AUTHORS:

José Henrique Casemiro¹, MD, Ana Paula Miyagusko Taba Oguido²MD, PhD, Antonio Marcelo Barbante Casella⁴ MD, PhD

¹ Postgraduate Program in Health Sciences, State University of Londrina, UEL, Londrina, Brazil.

² Department of Health Sciences, Surgical Clinic, State University of Londrina, UEL, Londrina, Brazil

³ Department of Health Sciences, Surgical Clinic, State University of Londrina, UEL, Londrina, Brazil.

Corresponding author details: Antonio Marcelo Barbante Casella

Londrina State University. Avenida Robert Koch, 60, Londrina, Paraná, Brazil.

ZIP code: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

ABSTRACT:

Background: The use of povidone-iodine for ocular surface asepsis is widespread for intravitreal injections. They became frequent procedures, leading to serial exposure of patients' eyes to iodinated solutions. In this study, we investigate the changes in the ocular surface in patients submitted to repeated use of povidine for intravitreal injection of anti-VEGF asepsis, analyzing Ocular Surface Disease Index, non-invasive break up time, blinking quality, lipid layer, meniscus height and osmolarity. **Methods:** This case-control study included 34 individuals (68 eyes), 14 males, 20 females aged 48 to 94. Inclusion criteria were individuals who received application of 2% povidone-iodine eyedrops for intravitreal injections treatment with the non-treated contralateral eye used as control. Ocular surface examinations were performed at a single occasion. A pre-intravitreal injection asepsis protocol with povidone-iodine was applied. All statistical analysis was performed using the STATA® 18.0 Software and a p-value = 0.05 was considered as the statistical significance value in all tests. **Results:** The median number of IVIS in treated eyes was 12 (range 6-20). The results in treated eyes compared with untreated eyes were respectively : median OSDI 16 (IQR 6-39) and 12.5 (IQR 8-39) (p = 0.380); mean NIBUT 10.30 (SD±2.62) and 10.78 (SD±2.92) (s, p = 0.476); median blinking quality 100 (IQR 100) and 100 (IQR 100) (% , p=0.188); median lipid layer 87 (IQR 77-90) and 86 (IQR 74-100) (nm, p=0.451); median meniscus height 0.22 (IQR 0.19-0,31) and 0.24 (IQR 0.20-0.27) (mm, p = 0.862), median Meibomian gland loss 33 (IQR 24-45) and 31.5 (IQR 25-39) (% , p=0.524); and mean osmolarity 306.6 (SD±21.13) and 313.8 (SD±29) (mOsm, p=0.297). There was no statistically significant relationship between the repetitive use of 2% iodinated solution and signs or symptoms compatible with dry eye syndrome in this group of patients. **Conclusions:** The use of iodine on the ocular surface was not statistically related to any parameter we use to evaluate ocular surface. A local anti-inflammatory and protective surface effect of the anti-VEGF used in IVIS should be considered an further studies with repetitive use of PVPI in different eye procedures will be needed to support these results.

Key words: dry eye disease; intravitreal injections; povidone iodine; ocular surface disease.

ABBREVIATIONS:

PVPI, povidine or polyvinylpyrrolidone-iodine; IVIS, intravitreal injections; VEGF, vascular endothelial growth factor; OSDI, Ocular Surface Disease Index; NIBUT,

non invasive break up time; BQ, blink quality; LL, lipid layer; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; NM, nanometer; MM, miliimeter; mOsm, miliosmol;

BACKGROUND:

The use of povidone iodine (PVPI) for ocular surface asepsis is widespread, both for surgical procedures and intravitreal injections[1–5]. Surgeries for cataracts, glaucoma, and intravitreal injections have become common and frequent procedures in ophthalmology, leading to the serial exposure of patients' eyes to iodine solutions[5–10]. These changes are directly associated with dry eye syndrome[11,12].

In particular, studies have demonstrated that intravitreal injections used to treat diabetic macular edema or age-related macular degeneration result in significant changes in the ocular surface, leading to dry eye syndrome and damage to homeostasis of the ocular surface[5,11,13,14].

Dry eye syndrome is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by the loss of tear film homeostasis, hyperosmolarity, inflammation, damage and neurosensory abnormalities[11,15–18]. Its etiology is variable, ranging from nonspecific inflammation of the ocular surface to direct chemical or physical aggression, infections, and autoimmune diseases[11,12,15,19].

In addition to the most common symptoms, burning sensation, itching, speck, eye redness, excess tearing reflex, brightness sensitivity, and quality of vision loss are also frequent findings that affect efficiency at work and the quality of life of patients[11,12,15,19,20].

This study aimed to observe changes in the ocular surface and tear film due the serial use of 2% PVPI, the gold standard drug for asepsis of the ocular surface. As it is well known that pre-injection antisepsis of the ocular surface with PVPI has a toxic effect on the corneal epithelium, the aim is to identify changes in the tear film and ocular surface and avoid serious problem like dry eye syndrome[11,12,21,22].

METHODS:

A case-control study was conducted at the Ophthalmology and Psicology Clinic (APMTO MD) in Londrina, Paraná. The patients were recruited from the Retina and Vitreous Institute (AMBC MD) in Londrina, Paraná. The study included 34 individuals (68 eyes) . 14 males, 20 females, aged 48 to 94 years. All participants signed the informed consent form, which allowed their participation in the study.

. Inclusion criteria were individuals who received application of 2% PVPI eyedrops for anti-VEGF IVIS treatment with the contralateral eye used as control, that had not been treated with any topical medication during the same period of applications and good comprehension of the Ocular Questionnaire Surface Disease Index (OSDI). Exclusion criteria were patients who could not understand the OSDI questionnaire; patients using antidepressant medicine, diuretics, sympathomimetics, eye drops for glaucoma, or eye lubricants; people with allergies to iodine; unfavorable clinical conditions to undergo the examination procedures for the study; inappropriate test quantity and quality; unsatisfactory images or unsatisfactory and inadequate data.

The study was approved by the Ethics and Research Committee Involving Human Beings of the State University of Londrina by N. 5.300.176.

The individuals underwent directed clinical and ophthalmological analysis, received explanations about the study, used their data, and signed consent forms. All clinical measures were performed using the IDRA equipment (SBSSISTEMI, Orbasano, Torino, Italy), at which time the OSDI questionnaire was also applied and tear osmolarity was collected using the I-PEN[®] (I-MED PHARMA INC. Dollard-des-Ormeaux, QC, Canada). All examinations and administration of the questionnaire were performed by the same professional. No drops or medications that could cause changes in any subsequent measurements were used.

The variables analyzed were age, sex, date of the last PVPI application, number of PVPI applications, OSDI questionnaire, tear osmolarity, NBUT, tear film interferometry, tear meniscus height, percentage of meibomian gland loss, and blink quality. The sequence of procedures obeyed the following order: Explanation to the subject regarding the exams and questionnaire to which he would be submitted, guidance to the patient not to identify in any way the eye being treated and the eye not treated during data collection, nor during the questionnaire OSDI; patient positioning in the IDRA[®] equipment; capture of blinking quality video images; capture of tear film interferometry; capture of images to measure the height of the tear meniscus and immediate measurement; capture of tear film (NBUT); image capture for the percentage of meibomian gland loss by everting the lower eyelid with a cotton swab; positioning the patient outside the IDRA equipment; application of the I-PEN[®] electrode to capture tear osmolarity in the lower conjunctiva, first in the right eye, and subsequently in the left eye; application of the OSDI questionnaire.

All statistical analyses were performed using STATA[®] 18.0 Software and p-values \leq 0.05 indicated statistical significance.

The Shapiro-Wilk test was used to verify data normality. Data that did not follow a

normal distribution were analyzed using the Wilcoxon rank-sum test and were described as means and as medians and interquartile ranges. Data that showed normality were analyzed using the Student's T test and presented as means and standard deviations.

The results of the variables under analysis were tabulated for comparison between the case eyes (treated) and the control eyes (untreated). Descriptive, quantitative, and multivariate analyses were applied to the data and variables under study.

RESULTS:

The average number of IVIS in treated eyes was 12 (range 6-20). The results in treated eyes compared with untreated eyes were respectively: median OSDI 16 (IQR 6-39) and 12.5 (IQR 8-39) ($p = 0.380$); mean NIBUT 10.30 ($SD \pm 2.62$) and 10.78 ($SD \pm 2.92$) ($s, p = 0.476$); median blinking quality 100 (IQR 100) and 100 (IQR 100) ($\%, p = 0.188$); median lipid layer 87 (IQR 77-90) and 86 (IQR 74-100) (nm, $p = 0.451$); median meniscus height 0.22 (IQR 0.19-0.31) and 0.24 (IQR 0.20-0.27) (mm, $p = 0.862$), median Meibomian gland loss 33 (IQR 24-45) and 31.5 (IQR 25-39) ($\%, p = 0.524$); and mean osmolarity 306.6 ($SD \pm 21.13$) and 313.8 ($SD \pm 29$) (mOsm, $p = 0.297$).). The results revealed that the use of 2% PVPI did not affect the analyzed variables in a statistically significant way. All data is summarized on table 01:

Table 01 Differences in ocular surface parameters between treated and fellow eyes

	Treated eyes	Fellow eyes	n	p-value
Days of last application[†]	52 (28-184)	0	34	
Number of application[†]	12 (6-20)	0	34	
OSDI[†]	16 (6-39)	12.5 (8-39)	68	0.830
NBUT* (s)	10.30 (2.62)	10.78 (2.92)	68	0.476
Blink quality[†] (%)	100 (100)	100 (100)	68	0.188
Lipid layer[†] (nm)	87 (77-90)	86 (74-100)	68	0.451
Meniscus high[†] (mm)	0.22 (0.19-0.31)	0.24 (0.20-0.27)	68	0.862
Meibomian gland loss[†] (%)	33 (24-45)	31.5 (25-39)	68	0.524
Osmolarity* (mOsm)	305.6 (21.13)	313.8 (29)	40	0.296

*Mean values with standard deviations (SD) and [†]median values with interquartile range (IQR).
 NTBUT = non invasive tear film break up time. N = number of eyes

These results are disposable on graphics 01 to 07 as annexed.

Being female implied higher tear osmolarity. However, the increase in tear osmolarity was smaller in the treated group.

A greater height of the lipid layer and meniscus correlated with lower tear osmolarity.

DISCUSSION:

The present study showed that the use of topical PVPI at 2% did not cause significant damage to the ocular surface when the findings of the ocular surface and tear film analyses were used.

Our results contradict some existing data indicating the toxicity of long-term iodine use on the ocular surface; we found two statistically relevant results that the application of iodine may improve the stability of the tear film in the elderly and women, since the eyes in older individuals and female patients that received iodine showed a smaller increase in tear osmolarity[4,14,23,24].

Moreover, the results of this study corroborated some hypotheses that the use of PVPI could be positive in some dry eye disease diagnostic features, such as the improvement of the tear film meniscus height and the decrease of the tear film osmolarity[25,26].

These positive findings raise some questions that some studies have shown[25–27]: anti-VEGF could protect the ocular surface from inflammation and improve the clinical and IDRA findings of the tear meniscus via a localized anti-inflammatory effect. A localized anti-inflammatory surface effect of the anti-VEGF agent used in intravitreal injections should be considered and assessed in further studies[22,25].

The literature review also shows that there was an improvement in the tear function of some patients who used iodine in ocular asepsis[25–27], perhaps due to an antimicrobial action preventing the proliferation of bacterial flora that could produce harmful enzymes or cause meibomitis and blepharitis[25,26,28].

The cell regeneration mechanism might have satisfactorily recomposed the ocular surface or the tear homeostasis might have compensates for the damage caused by iodine in the cells in question; furthermore, these are just hypotheses.

We also determined that the risk factors for dry eye disease, age and female sex[10,16,29,30], were associated with the observed clinical data: greater ages lower the height of the tear meniscus, the greater the tear osmolarity, and the smaller the lipid layer of the tear film. The female sex was also associated with higher OSDI scores and fewer tear film lipid layers.

Regardless of the cause or consequence, the osmolarity and lipid layer of the tear film were inversely proportional.

Through multivariate analysis, we determined that the risk factors for dry eye

syndrome, age, and female sex correlated with worse results in the tear meniscus measurement tests, OSDI questionnaire, and tear film interferometry, corroborating the literature implicating them as risk factors for dry eye disease[20,30,31].

Moreover, due to the sample size, false negatives, or simply because in practice, iodine in the amount and frequency used does not lead to histological damage that may reflect functional changes. The results did not discourage the use of iodine for ocular asepsis but also did not indicate its use for protocols with higher concentrations or more applications than those used in current protocols.

The strengths of the study are as follows: the same patient was the control and treated group, avoiding any environmental or medical bias. The number of injections administered was higher than that reported in other studies. No drops were used during the examination to avoid artificial changes to the tear film.

The limitations of this study were as follows: the study had a small sample size of 34 patients, resulting in 68 eyes being analyzed, which may have caused an analysis bias when using these data in the general population. We must remember that the analyzed population was from southern Brazil and had mostly descended from Italian, German, Spanish, and Portuguese immigrants; therefore, these data may only reflect the specific epidemiology of this population. The meibomian glands analyzed were located in the inferior tarsus.

CONCLUSIONS:

The use of iodine 2% on the ocular surface was not significantly associated with any of the evaluated parameters. There were no statistically significant correlations between the tests applied to the case eyes. A local anti-inflammatory and protective surface effect of the anti-VEGF used in IVIS should be considered and further studies with repetitive use of PVPI in different eye procedures will be needed to support these results.

DECLARATIONS:

Ethics approval and consent to participate and consent for publication:

Approval for the anonymous analysis of Imaging data and medical records was obtained from the Institutional Review Board.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS :

All original data and exam results are archived at Instituto de Retina e Vitreo de Londrina dr AMBC e Clínica de Oftalmologia Dra AMPO

COMPETING INTERESTS:

The authors declare that they have no competing interests

FUNDING:

No grant Money was received for this reseearch

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

JHC analyzed and interpreted patient data and reviewed the literature and was a major contributor in writing the manuscript

APMO provided IDRA analysis, and was a contributor in reviewing and writing the manuscript

AP was a contributor in writing statistical analysis

AMBC Applied intravitreal injections, reviewed the manuscript and provided patients for the study.

FIGURE LEGENDS

Graphic 01 – Blue box plot showing score OSDI in treated eyes comparing with pink box plot showing score OSDI in fellow eyes.

Graphic 02 - Blue box plot showing NIBUT in seconds in treated eyes comparing with pink box plot showing NIBUT in seconds in fellow eyes.

Graphic 03 - Blue box plot showing blink quality in treated eyes comparing with pink box plot showing blink quality in fellow eyes.

Graphic 04 - Blue box plot showing lipid layer in treated eyes comparing with pink box plot showing lipid layer in fellow eyes.

Graphic 05 - Blue box plot showing meniscus height in millimeters in treated eyes comparing with pink box plot showing meniscus height in millimeters in fellow eyes.

Graphic 06 - Blue box plot showing Meibomian gland loss in treated eyes comparing with pink box plot showing Meibomian gland loss in fellow eyes.

Graphic 07 - Blue box plot showing tear osmolarity in miliosmoles in treated eyes comparing with pink box plot showing osmolarity in miliosmoles in fellow eyes.

BIBLIOGRAPHY

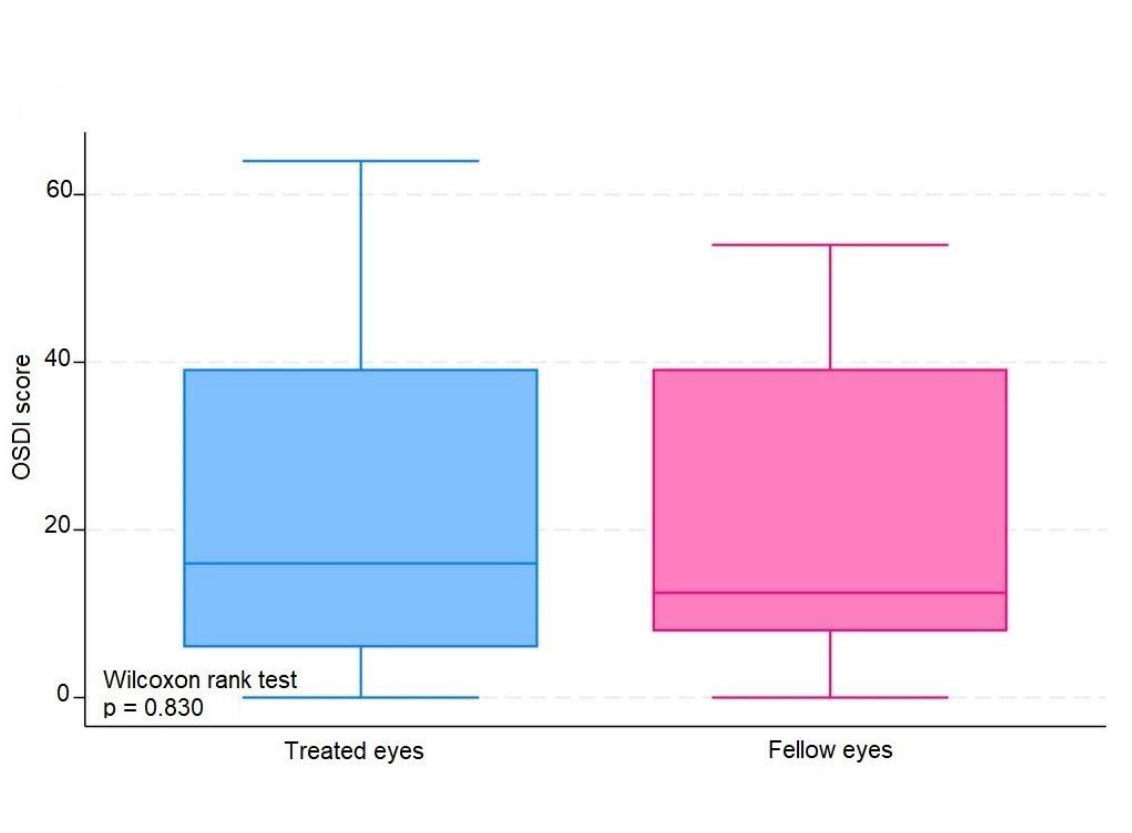
1. Oakley C, Allen P, Hooshmand J, Vote BJT. PAIN AND ANTISEPSIS AFTER OCULAR ADMINISTRATION OF POVIDONE-IODINE VERSUS CHLORHEXIDINE. *Retina*. 2018;38:2064-6.
2. Fukuda M, Shibata S, Shibata N, Fujita N, Miyashita H, Tanimura N, et al. Polyvinyl alcohol-iodine induced corneal epithelial injury in vivo and its protection by topical rebamipide treatment. *PLoS One*. 2018;13:e0208198.
3. Grzybowski A, Brona P. Povidone-iodine is still a premium antiseptic measure in ocular

- surgery. *Acta Ophthalmol.* 2017;95.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-83.
 5. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15:802-12.
 6. Moss SE. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome. *Archives of Ophthalmology.* 2000;118:1264.
 7. Jiang X, Wang Y, Lv H, Liu Y, Zhang M, Li X. Efficacy of intra-meibomian gland injection of the anti-VEGF agent bevacizumab for the treatment of meibomian gland dysfunction with lid-margin vascularity. *Drug Des Devel Ther.* 2018;Volume 12:1269-79.
 8. Kim S, Ahn Y, Lee Y, Kim H. Toxicity of Povidone-iodine to the ocular surface of rabbits. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:359.
 9. Malmin A, Thomseth VM, Førland PT, Khan AZ, Hetland HB, Chen X, et al. Associations between Serial Intravitreal Injections and Dry Eye. *Ophthalmology.* 2023;130:509-15.
 10. Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best A-L, Barreau E, Labetoulle M, et al. Vieillesse de la surface oculaire : physiopathologie et conséquences pratiques pour la prise en charge. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41:262-70.
 11. Kanclerz P, Myers WG. Potential substitutes for povidone-iodine in ocular surgery. *Eye.* 2021;35:2657-9.
 12. Reibaldi M, Avitabile T, Bandello F, Longo A, Bonfiglio V, Russo A, et al. The Effectiveness of 0.6% Povidone Iodine Eye Drops in Reducing the Conjunctival Bacterial Load and Needle Contamination in Patients Undergoing Anti-VEGF Intravitreal Injection: A Prospective, Randomized Study. *J Clin Med.* 2019;8:1031.
 13. Han SB. Prevalence of Dry Eye Disease in an Elderly Korean Population. *Archives of Ophthalmology.* 2011;129:633.
 14. Silas MR, Schroeder RM, Thomson RB, Myers WG. Optimizing the antisepsis protocol: Effectiveness of 3 povidone-iodine 1.0% applications versus a single application of povidone-iodine 5.0%. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43:400-4.
 15. Zhang X, Wang L, Zheng Y, Deng L, Huang X. Prevalence of dry eye disease in the elderly. *Medicine.* 2020;99:e22234.
 16. Donnenfeld ED, Holland EJ, Solomon KD, Fiore J, Gobbo A, Prince J, et al. A Multicenter Randomized Controlled Fellow Eye Trial of Pulse-Dosed Difluprednate 0.05% Versus Prednisolone Acetate 1% in Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:609-617.e1.
 17. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:19-32.
 18. Bramantyo T, Roeslani RD, Andriansjah A, Sitorus RS. The Efficacy of 1% Chloramphenicol Eye Ointment Versus 2.5% Povidone-Iodine Ophthalmic Solution in Reducing Bacterial Colony in Newborn Conjunctivae. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2015;4:180-3.
 19. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borra's F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased Corneal Sensitivity in Patients with Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2005;46:2341.
 20. Niederkorn JY, Kaplan HJ. Rationale for Immune Response and the Eye. *Immune Response and the Eye.* Basel: KARGER; 2007. p. 1-3.
 21. Saedon H, Nosek J, Phillips J, Narendran N, Yang YC. Ocular surface effects of repeated application of povidone iodine in patients receiving frequent intravitreal injections. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36:343-6.
 22. Benítez-del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Di'az-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between Corneal Innervation with Confocal Microscopy and Corneal Sensitivity with Noncontact Esthesiometry in Patients with Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2007;48:173.
 23. Yu K, Asbell PA, Shtein RM, Ying G-S. Dry Eye Subtypes in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study: A Latent Profile Analysis. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11:13.

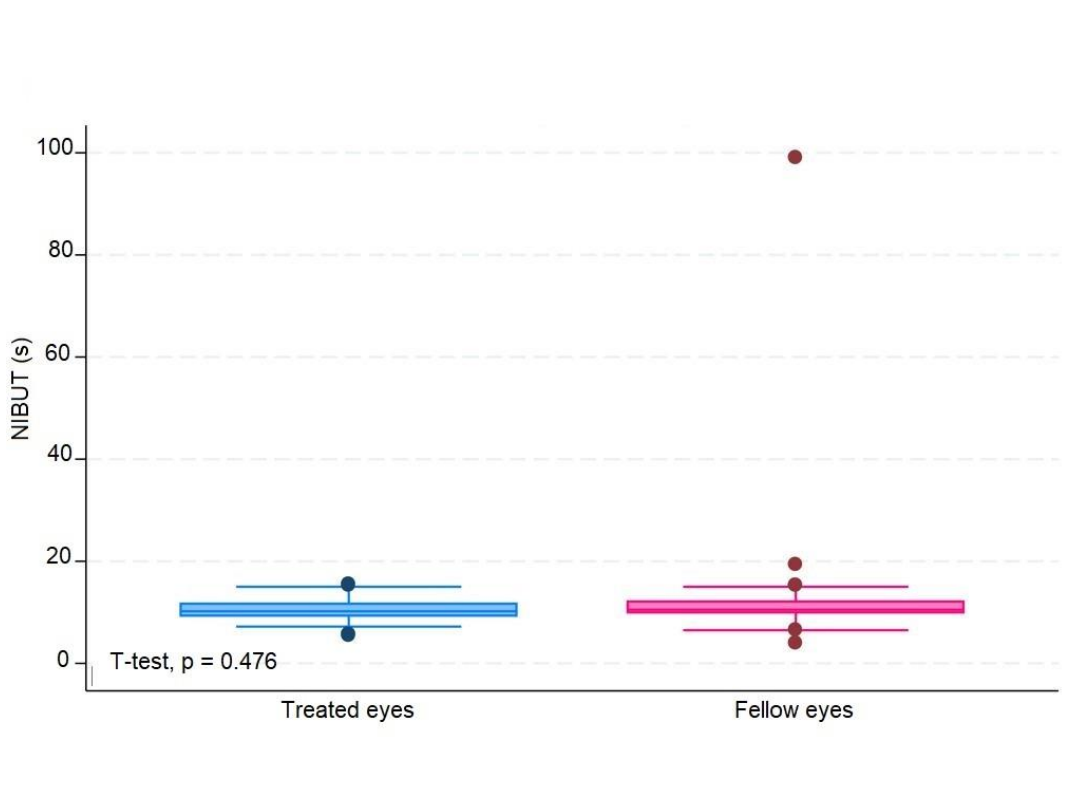
24. Dohlman TH, Lertsuwanroj B, D'Amico DJ, Ciralsky JB, Kiss S. Evaluation of signs and symptoms of ocular surface disease after intravitreal injection. *Acta Ophthalmol.* 2019;97.
25. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res.* 2006;82:885-98.
26. Shelanski HA SM. PVP-iodine: history, toxicity, and therapeutic uses. *J Int Coll Surg.* 1956;25:727-34.
27. Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol.* 2020;40:503-10.
28. Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *The American Journal of Surgery.* 1986;151:400-6.
29. Mantelli F, Lambiase A, Sacchetti M, Orlandi V, Rosa A, Casella P, et al. Cocaine snorting may induce ocular surface damage through corneal sensitivity impairment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2015;253:765-72.
30. Bever GJ, Brodie FL, Hwang DG. Corneal Injury from Presurgical Chlorhexidine Skin Preparation. *World Neurosurg.* 2016;96:610.e1-610.e4.
31. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15:539-74.

1

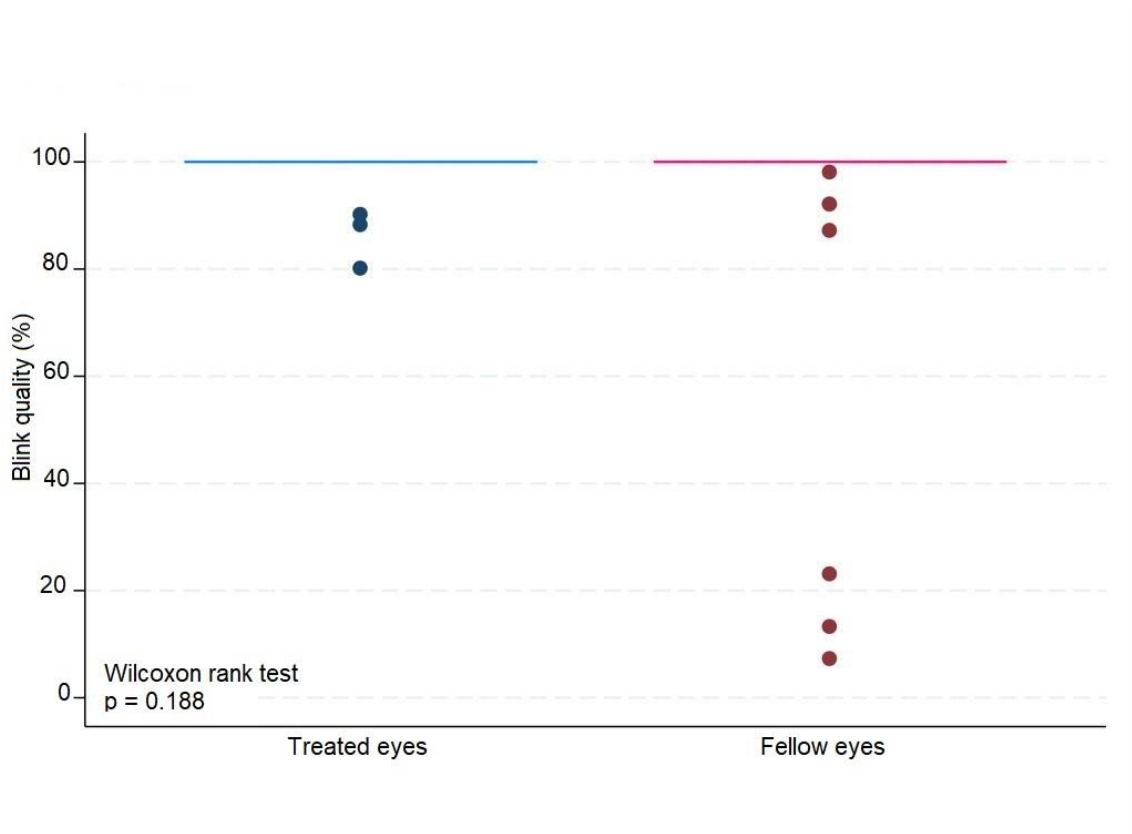
Graphic 01 - Comparative OSDI results box plot between treated and fellow eyes



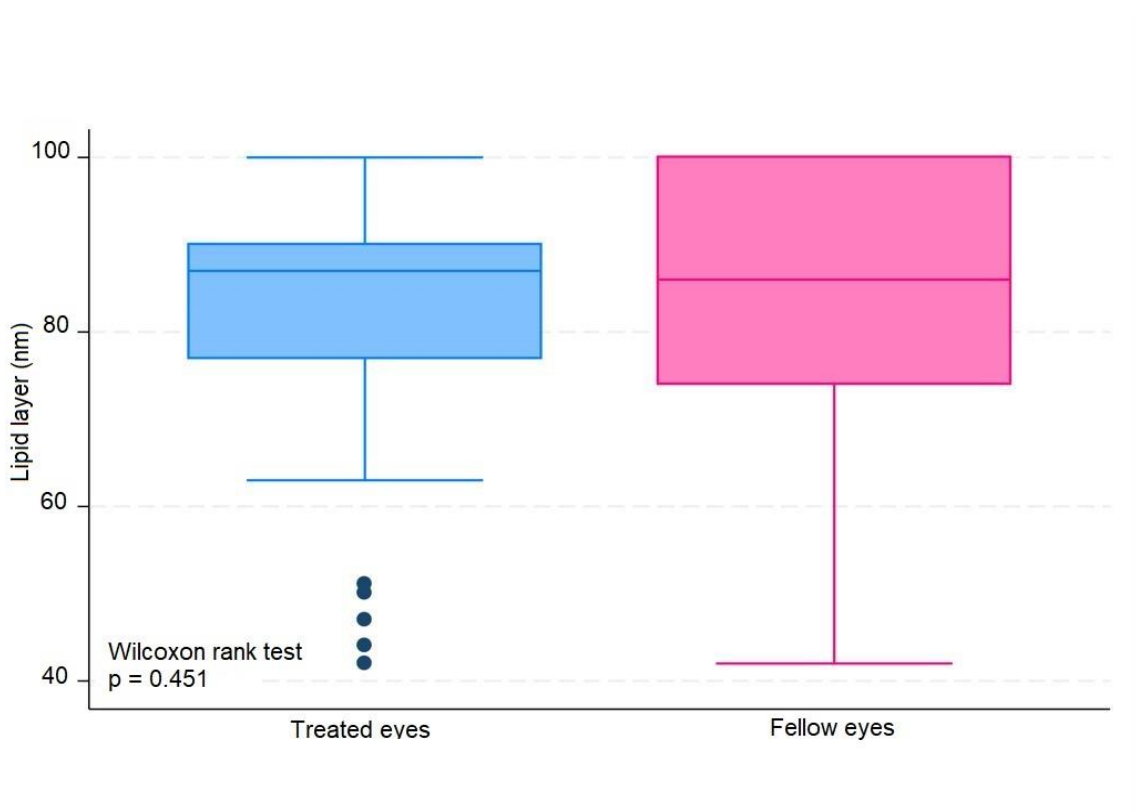
Graphic 02 - Comparative NIBUT results box plot between treated and fellow eyes



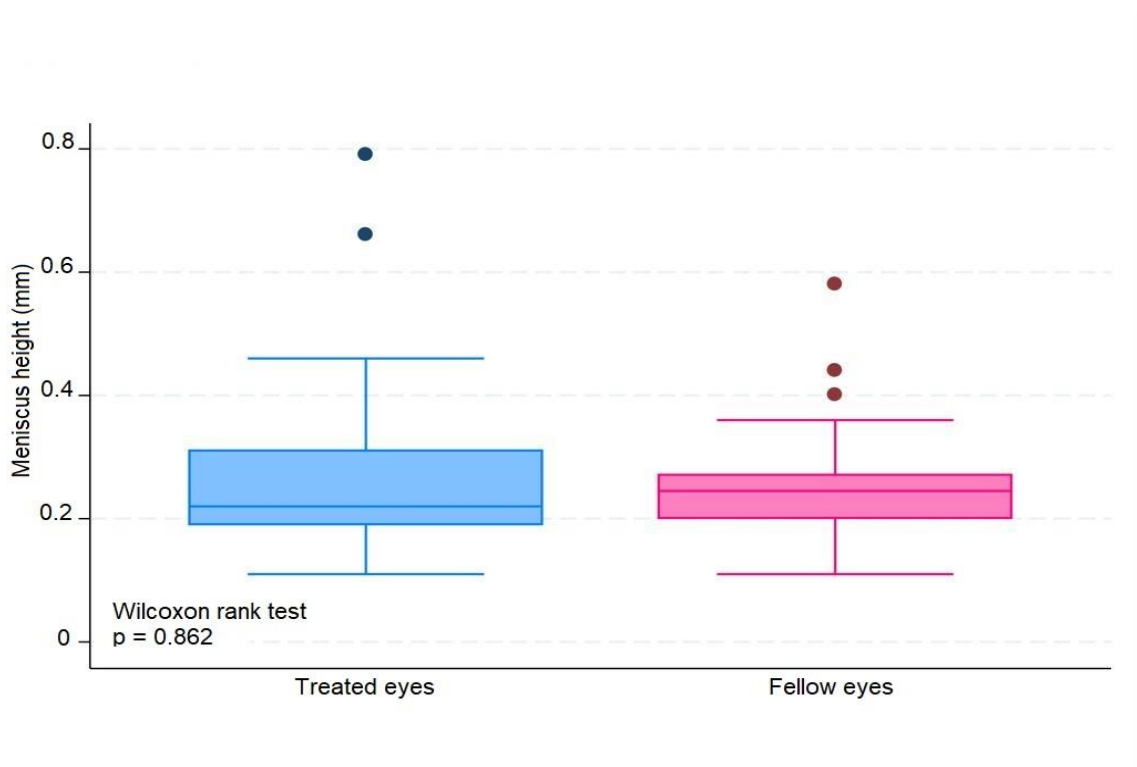
Graphic 03 - Comparative blink quality results box plot between treated and fellow eyes



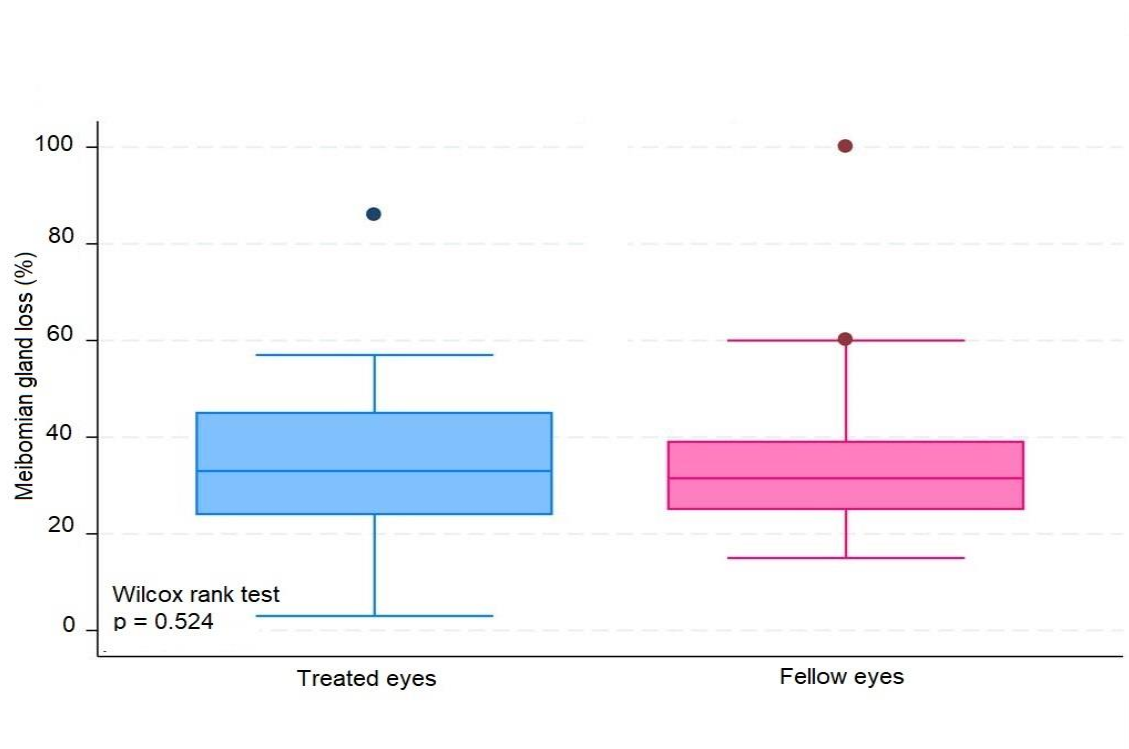
Graphic 04 - Comparative lipid layer results box plot between treated and fellow eyes



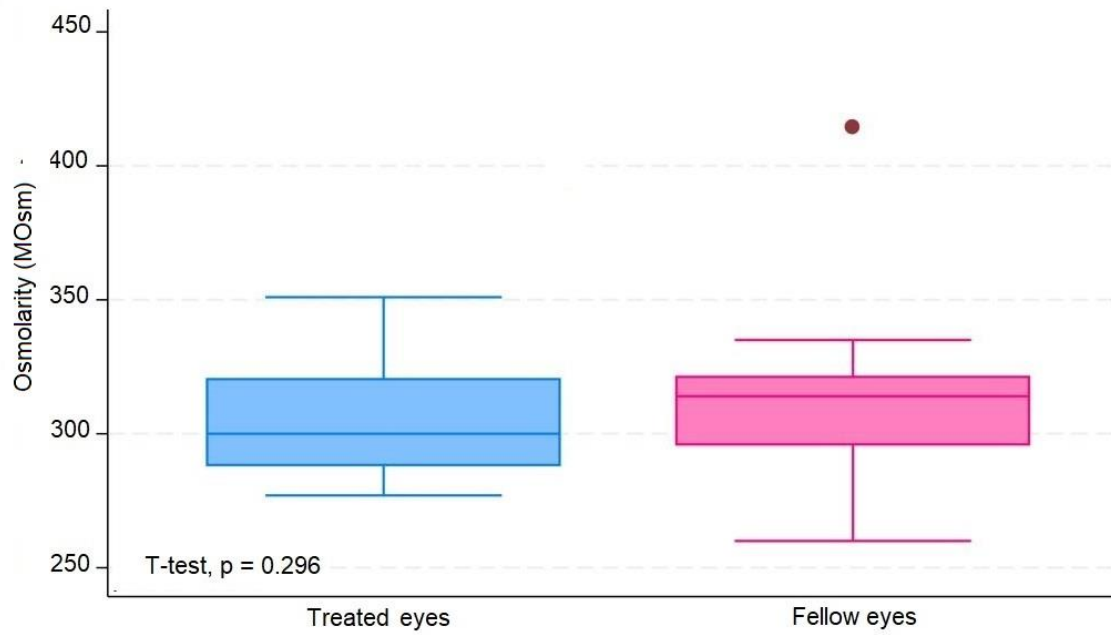
Graphic 05 - Comparative meniscus height results box plot between treated and fellow eyes



Graphic 06 - Comparative Meibomian gland loss results box plot between treated and fellow eyes



Graphic 07 - Comparative osmolarity results box plot between treated and fellow eyes



Termo de Consentimento Livre Esclarecido - TCLE

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, CCS-UEL

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “**Uso seriado de PVPI tópica para injeções intravireas seriadas e alterações de superfície ocular: um estudo caso-controle**” realizado pelo médico oftalmologista José Henrique Casemiro (CRM: 24536PR RQE 2028) e sob orientação do Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella (CRM 11399PR e RQE 8480). O objetivo deste estudo será identificar e classificar as diferentes alterações de superfície ocular relacionadas ao uso tópico de iodopovidona (PVPI) à 2% em repetição.

A realização do estudo é necessária para identificar e quantificar os danos causados pela exposição repetitiva de iodopovidona na superfície ocular, levando à síndrome do olho seco.

A pesquisa será realizada nos seguintes endereços e respectivos contatos:

1-Levantamento de prontuários: Consultório de Oftalmologia Dr Marcelo Casella

Endereço e telefone: Av. Bandeirantes,500 – sala 109 – Vila Ipiranga, Londrina
– PR, 86010-020

Telefone: (43) 3324-1177

2-Avaliação dos casos, aplicação do questionário e coleta de dados: Clínica Oftalmológica e Psicológica,

Endereço e telefone: Rua Mato Grosso, 1611. Centro, Londrina - PR. CEP 86010-180, Telefone: (43) 3321- 7398

Antes da avaliação você deverá ler e concordar com este termo de consentimento livre e esclarecido, aplicado de forma presencial na Clínica Oftalmológica e Psicológica.

Durante a avaliação, você será submetido aos seguintes procedimentos: responderá ao questionário de índice de doença de superfície ocular (OSDI); realizará o teste de osmolaridade do filme lacrimal em ambos olhos e será realizada a captação das imagens oculares com o equipamento Hydra em ambos olhos.

O tempo para responder o questionário será em média de 20 minutos. O tempo de coleta de imagens no equipamento Hydra será em média de 10 minutos. O tempo de duração do teste de osmolaridade lacrimal será em média de 5 minutos. Portanto, o tempo estimado do total dos procedimentos necessários à pesquisa será, portanto, de 35 minutos.

O questionário OSDI é um questionário curto, respondido em média em 20 minutos, composto por apenas 12 questões, divididas em 3 grupos: no grupo 1 é avaliada a função visual, no grupo 2 os

Sintomas e no grupo 3 as condições ambientais. Os sintomas são avaliados de acordo com a semana anterior e quantificados relativamente à sua frequência. Você vai classificar os sintomas numa escala de 0 a 4, onde 0

corresponde a nunca e 4 corresponde a sempre. A pontuação final é dada pela divisão entre o somatório da pontuação das 12 questões e o número total de questões. De acordo com a pontuação obtida, a superfície ocular é classificada como normal quando a pontuação se situa entre 0 e 12 pontos. Para uma classificação entre 13 e 22 pontos, é considerada uma ligeira alteração da superfície ocular. Por fim, de 33 a 100 pontos, considera-se uma superfície ocular alterada devido à síndrome do olho seco.

No teste de osmolaridade do filme lacrimal, você ficará sentado em uma cadeira confortável e sem se mexer. O médico fará a coleta da secreção lacrimal utilizando um bastão de acrílico que contém um chip.

A captação das imagens oculares será realizada em uma sala com iluminação reduzida, sem uso de climatizadores ou umidificadores ou ressecadores de ambiente e você ficará sentado em uma cadeira confortável, sem se mexer, com o queixo apoiado no suporte de captação de imagens.

Esses exames serão realizados conforme a sua disponibilidade em vir até a clínica. Então será agendado um dia e horário para a realização de todos os procedimentos. Não haverá custos a você relacionados aos procedimentos previstos no estudo (aplicação do questionário OSDI, teste de osmolaridade e captação de imagens no equipamento Hydra). Além disso, como sua participação é voluntária, você não será pago por sua participação no estudo. Caso ocorra algum dano decorrente da sua participação nesta pesquisa, lhe será garantido o direito à indenização.

Com os resultados obtidos por meio deste estudo, teremos condições de saber qual o grau de doença do olho seco provocado pelas diferentes quantidades de aplicações do PVPI, possibilitando analisar estes dados


estatisticamente e sugerir uma dose máxima segura de uso do PVPI para minimizar danos oculares. Cumpre salientar que este tipo de teste não tratará ou trará benefícios aos sintomas apresentados sem tratamento específico para seu caso.

Se desejar podemos oferecer os dados encontrados mediante solicitação por escrito.

Os riscos envolvidos na participação nesta pesquisa são: desconforto do toque nas pálpebras e leve eversão da pálpebra inferior para captação fotográfica. O risco de hipersensibilidade ao iodo não ocorrerá na coleta de dados do estudo, porém é um risco já existente no seu tratamento durante as injeções intraoculares, previamente já existente. O pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que os riscos ocorram e fornecerá a devida assistência médica caso aconteçam.

O seu nome será preservado nos resultados ou informações que forem utilizados para fins de publicação científica. Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional.

Caso o você queira apresentar reclamações ou tiver dúvidas em relação a sua participação ética na pesquisa, poderá entrar em contato com o pesquisador pelos telefones : [\(43\) 3324-1177](tel:(43)3324-1177) na Clínica de Olhos dr Marcelo Casella; ou (43) 3321- 7398 na Clínica de Oftalmologia e Psicologia; ou (43) 3028 - 1212 no Instituto de Olhos de Londrina.

Este termo está em acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL, situado no LABESC - Laboratório Escola de Pós-Graduação - sala 14, Campus Universitário - Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445), Londrina- Pr - CEP: 86057-970, tendo como contato  e E-mail: cep268@uel.br

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor (a).
Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Londrina - PR, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da
Pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Nome do Pesquisador Orientando Responsável: Dr. José Henrique Casemiro

Endereço Institucional: R. João Wyclif 111 Sala 2407 Gleba Palhano.

Cidade: Londrina

Estado: PR

CEP: 86050-450

Telefone: (43) 3028-1212



Nome do Orientador Responsável: Prof. Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella

Endereço Institucional: Av. Bandeirantes, 500 - sala 109 - Vila Ipiranga.

Cidade: Londrina Estado: PR CEP: 86010-020

Telefone: (43) 3324-1177



X. ANEXOS

ANEXO A - Questionário OSDI

Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número na caixa que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação.

Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana
1. Claridade incomoda os olhos	4	3		21	0
2. Sensação de areia nos olhos	4	3		21	0
3. Ardência nos olhos	4	3		21	0
4. Visão embaçada	4	3		21	0
5. Visão ruim	4	3		21	0

SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS 1 A 5 A

Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos?

(Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo, caso a resposta seja negativa marcar Não se aplica)

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
6. Ler	4	3		21	0	Não apl
7. Dirigir à noite	4	3		21	0	Não apl
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3		21	0	Não apl
9. Assistir televisão	4	3		21	0	Não apl

SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS DE 6 A 9 B

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
10. O vento incomoda os olhos	4	3		21	0	Não apl
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3		21	0	Não apl
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3		21	0	Não apl

SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS DE 10 A 12	C	
Adicione o resultado parcial de A, B, C, para obter D (D = a soma do resultado para todas questões respondidas)	D	
Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas Não se aplica)	E	

ANEXO B - Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) / Plataforma Brasil



CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO SERIADO DE PVPI TÓPICA E ALTERAÇÕES DE SUPERFÍCIE OCULAR: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

Pesquisador: jose henrique casemiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55179422.1.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.300.176

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

[INTRODUÇÃO] A Síndrome do olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal acompanhada de sintomas oculares diversos. [OBJETIVO] Investigar uso do lodopovidona (PVPI) como droga padrão ouro para a assepsia da superfície ocular. [METODOLOGIA] Estudo caso-controle. Participarão do estudo 60 indivíduos, de ambos os sexos, na faixa etária entre 50 e 90 anos e que estejam em tratamento de doenças retinianas. Os participantes serão divididos em dois grupos: grupo caso, composto por 30 indivíduos e grupo controle, composto por 30 indivíduos. Todos os participantes serão submetidos ao uso repetido de (PVPI) para assepsia pré-injeção intravítrea. Os testes a serem utilizados para analisar a superfície ocular serão: teste de osmolaridade da lágrima; interferometria do filme lacrimal; teste de tempo de ruptura do filme lacrimal e o teste de hiperemia ocular. Além disso, será aplicado o questionário Ocular Surface Disease Index (OSDI), devidamente validado para a língua portuguesa. [RESULTADOS ESPERADOS] Espera-se confirmar a hipótese de que o uso repetitivo do PVPI tópico provoca alterações compatíveis com a síndrome do olho seco, em intensidade proporcional à frequência de seu uso.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENvolvendo
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

Critério de Inclusão:

Indivíduos adultos, na faixa etária de 50 a 90 anos, de ambos os sexos e que forem submetidos ao mínimo de três injeções intravítreas unilaterais com o uso de PVPI para assepsia.

Critério de Exclusão:

Indivíduos com condição clínica desfavorável para serem submetido aos procedimentos; Indivíduos com hipersensibilidade ao iodo; Quantidade dos testes e qualidade dos testes inapropriada; Indivíduos que tiverem exames com imagens insatisfatórias, dados insatisfatórios ou inadequados; Indivíduos que tiverem dificuldades em interpretar e responder ao questionário da síndrome do olho seco, assim como indivíduos com alterações neurológicas; Indivíduos que fizerem uso crônico de colírios antiglaucomatosos; drogas anticolinérgicas ou que receberam o tratamento em ambos os olhos serão descartados, devido ao fato de levarem a alterações de ressecamento e homeostase de superfície ocular.

Objetivo da Pesquisa:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

Objetivo Primário:

Investigar e classificar as diferentes alterações de superfície ocular relacionadas ao uso do PVPI 0,2% tópico em repetição.

Objetivo Secundário:

Analisar e descrever as formas clínicas de alterações de superfície ocular relacionadas ao uso de PVPI tópica. Classificar as diferentes formas de alterações da superfície ocular na síndrome do olho seco, de acordo com análise anatômica e bioquímica. Contribuir para facilitar o acompanhamento e tratamento das diferentes classificações clínicas da síndrome do olho seco. Fornecer dados para

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Evaluado
SUSBR MEMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

pesquisas referentes ao tratamento mais apropriado para cada tipo de apresentação síndrome do olho seco pós terapia medicamentosa tópica. Prevenir complicações decorrentes do ressecamento crônico da superfície ocular e déficit visual.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

Riscos:

Os riscos envolvidos na participação nesta pesquisa são: desconforto do toque nas pálpebras e leve eversão da pálpebra inferior para captação fotográfica. O risco de hipersensibilidade ao iodo não ocorrerá na coleta de dados do estudo, porém é um risco já existente no tratamento durante as injeções intraoculares, previamente já existente. O pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que os riscos ocorram e fornecerá a devida assistência médica caso aconteçam.

Benefícios:

Caracterização do uso do PVPI com a quantificação da síndrome do olho seco resultante do seu uso, proporcionando um parâmetro de aplicações máximas para não se levar a um dano secundário. Classificação do dano secundário ao uso do PVPI e quantificação da síndrome do olho seco decorrente do seu uso, possibilitando instituir limites para o seu uso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

A presente pesquisa é importante para demonstrar que o uso seriado de polivinilpirrolidona (PVPI) causa alterações crônicas que levam a atrofia e mudanças anatômicas nas glândulas da superfície ocular resultando em ressecamento e inflamação. O ressecamento e a inflamação crônicos levam a síndrome do olho seco e a desestabilização da homeostase lacrimal.

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

ID Grupo N° de Indivíduos Intervenções a serem realizadas

controle 30 aplicação de solução salina fisiológica tópica

caso 30 Aplicação da polivinilpirrolidona tópica

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa Início (DD/MM/AAAA) Término (DD/MM/AAAA) análise dos dados
01/10/2022 01/11/2022

finalizacao do projeto 01/12/2022 01/01/2023 coleta de dados 01/04/2022 01/01/2023 Redacao do
paper 01/12/2022 01/01/2023

acompanhamento da literatura 15/01/2022 01/01/2023 Submissao do projeto 01/03/2022 01/05/2022

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento Tipo Valor em Reais (R\$)

Despesas com manutenção do uso do consultório

Outros R\$ 500,00

kit de osmolaridade do filme lacrimal

Outros R\$ 12.000,00

Impressora e tintas

Outros R\$ 1.300,00

Papeis e impressos

Outros R\$ 150,00

Total em R\$ R\$ 13.950,00

Financiamento próprio.

Existe risco de desconforto. Na Versão 2 O pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que ocorram e que vai oferecer assistência médica caso se concretizem.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

Foram informados benefícios. Para os participantes de ambos os grupos o benefício direto será o dimensionamento do grau da síndrome do olho seco e poderão receber os exames.

Os participantes serão os pacientes da Clínica Oftalmológica e Psicológica Dra. Ana Paula Oguido que são submetidos a injeções intraoculares. Os testes, exames e questionário serão aplicados na referida clínica conforme endereço informado no TCLE da Versão 2.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

A Folha de Rosto foi preenchida em papel timbrado, carimbada e assinada pela Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde CCS/UEL com declaração de que vai seguir a Resolução 466/2012 do CNS e complementares.

Foi incluída na Versão 2 a assinatura do pesquisador o médico José Henrique Casemiro aluno de pós-graduação.

Apresentou declaração de autorização da Instituição Coparticipante assinada pela médica Diretora Técnica da Clínica Oftalmológica e Psicológica situada na Rua Mato Grosso, 611, em Londrina - PR para que fosse realizada a pesquisa e coleta de dados em seus pacientes e respectivos prontuários.

Na Versão 2 apresentou Termo de Confidencialidade assinado pelo pesquisador José Henrique Casemiro.

Apresentou TCLE com redação em forma de convite com linguagem clara e acessível, apropriada a faixa etária e ao nível de conhecimento/entendimento do participante.

Foram informados corretamente: Título da Pesquisa, Objetivos, Nome do responsável, garantia de liberdade para sair do grupo e a garantia do sigilo e confidencialidade das informações.

Na Versão 2 foram informados o número de questões, e o tempo para sua realização, assim como

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

dos exames e o endereço da clínica Oftalmológica e Psicológica onde serão aplicados.

Na Versão 2 foram informados endereços e o telefones das clinicas particulares soa pesquisadores.

Na Versão 2 foi apresentado o nome correto do CEP da UEL e o respectivo endereço conforme consta no site (<http://www.uel.br/comites/cepesh/pages/contatos.php>).

Na Versão 2 foi informado no TCLE que será apresentado de forma presencial aos participantes pacientes da clinica Oftalmológica e Psicológica que são submetidos a injeções intraoculares.

Na Versão 2 o pesquisador informou no TCLE que não haverá custos aos participantes da pesquisa com relação aos procedimentos e indicou os exames e testes que não serão cobrados.

Na Versão 2 os riscos foram informados e o pesquisador se comprometeu a prestar assistência caso ocorram.

Os benefícios foram informados. Para os participantes o benefício será a identificação do grau da síndrome do olho seco e poderá solicitar os exames.

O cronograma informa que o início da coleta de dados será em 01/04/2022. A pesquisa será custeada por financiamento próprio.

Análise criteriosa da ética:

Não existe vulnerabilidade do participante de pesquisa.

Não existe hierarquia do pesquisador em relação ao participante de pesquisa. Apresentou critérios de inclusão e de exclusão dos participantes de pesquisa.

Estão descritos de forma clara e compreensível a forma de coleta de dados dos participantes. Informou o nome e o endereço da instituição onde será realizada a pesquisa e o endereço da clínica onde será realizada a coleta de dados.

Informou o nome e endereço do CEP da UEL, assim como os contatos do pesquisador.

Informou o tempo para responder os questionários, número de questões e da realização dos exames.

Anexou os instrumentos de pesquisa.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

Recomendações:

O Comitê de Ética alerta e recomenda que, mesmo analisando o protocolo da pesquisa, a etapa de coleta de dados presenciais deve estar de acordo com os decretos nacionais, estaduais, municipais e das instituições públicas ou privadas envolvidas, seguindo as regras no tocante às exigências sanitárias em tempos pandêmicos estabelecidas pelo local de realização da pesquisa. A autorização para realização da pesquisa presencial é de responsabilidade do representante legal pela instituição. Caso não seja possível iniciar/realizar a coleta de dados dentro do período previsto, a alteração e solicitação de novas datas podem ser solicitadas via emenda ao projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa " PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1884134" Versão 2

Conforme o disposto na Resolução 466/2012 do CNS e Complementares na Versão 2 foram atendidas todas as pendências:

1 - FOLHA DE ROSTO

A Folha de Rosto foi preenchida em papel timbrado, carimbada e assinada pela Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde CCS/UEL com declaração de que vai seguir a Resolução 466/2012 do CNS e complementares.

Foi incluída a assinatura do pesquisador responsável José Henrique Casemiro aluno de pós-graduação.

2 - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Apresentou Termo de Confidencialidade assinado pelo pesquisador José Henrique Casemiro orientando do Prof. Dr. Antonio Marcelo B. Casella orientador.

3 - TCLE

3.1 Foi incluído no texto do TCLE que o referido termo será apresentado de forma presencial aos participantes;

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVIOLUCADO
SERVUS HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

3.2 foi incluído no texto do TCLE o endereço da clínica Oftalmológica e Psicológica onde será realizada a coleta de dados (exames, testes e questionário).

3.3 foi incluído no texto do TCLE o tempo que o participante vai precisar para a realização dos exames, testes e de resposta ao questionário.

3.4 O pesquisador citou que não haverá custos aos participantes da pesquisa com relação aos procedimentos e foram descritos no texto os exames e testes que não serão cobrados.

3.5 foi incluído no texto do TCLE a informação de que o pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que ocorram os (riscos) desconfortos e que vai oferecer assistência caso se concretizem.

3.6 para contato foram incluídos os endereços e telefones das clínicas particulares dos pesquisadores.

3.7 - O nome do CEP da UEL, endereço e demais dados de contato foram incluídos como constam no site do referido comitê. (<http://www.uel.br/comites/cepesh/pages/contatos.php>)

4 - Para atualizar o texto das informações básicas da Plataforma Brasil

4.1 - incluído que o pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que ocorram os (riscos) desconfortos e que vai oferecer assistência caso se concretizem.

4.2 - incluído o tempo que o participante vai precisar para a realização dos exames, testes e de resposta ao questionário.

4.3 - incluído a descrição dos exames e testes que não serão cobrados dos participantes da pesquisa.

4.4 - incluído que o pesquisador se responsabiliza em tentar evitar que ocorram os (riscos) desconfortos e que vai oferecer assistência caso se concretizem.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1884134.pdf	10/03/2022 06:44:04		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade_02.pdf	10/03/2022 06:42:36	jose henrique casemiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_PLATAFORMA.docx	10/03/2022 06:41:58	jose henrique casemiro	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVIOLUCADO
SERVILS HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.300.176

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_02.pdf	10/03/2022 06:41:30	jose henrique casemiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PVPI_projeto0_detalhado.pdf	15/01/2022 11:14:11	jose henrique casemiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade_PVPI.pdf	15/01/2022 11:10:33	jose henrique casemiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Instituicao_co_participante_PVPI.pdf	15/01/2022 11:08:51	jose henrique casemiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 19 de Março de 2022

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br