

Modelo experimental de olho seco em coelho

Experimental model for dry eye in rabbits

José Alvaro Pereira Gomes ^(1,2)
Fernando Varela de Cavalho ⁽³⁾
Paulo Sérgio de Barros ⁽⁴⁾
Maria Cristina Nishiwaki Dantas ⁽⁵⁾
Andrea Kfoury Gonçalves Dias ^(1,6)
Renato Klingelfus Pinheiro ⁽⁷⁾
Mário Fernando Prieto Peres ⁽⁷⁾

RESUMO

Os autores descrevem modelo experimental de olho seco em coelho, provocado pela remoção das glândulas lacrimais e membrana nictitante de sete animais e/ou pela instilação de atropina 1% nos seus olhos. Utilizam para o diagnóstico de olho seco o teste de Schirmer modificado, as colorações por fluoresceína e rosa Bengala e a medida do tempo de ruptura do filme lacrimal. Dentre eles, a coloração com rosa Bengala mostrou ser o mais sensível, apresentando positividade em 100% dos olhos operados e atropinizados. Relatam ainda que o teste de Schirmer somente se apresentou alterado após a instilação de atropina 1%.

Palavras chave: Olho seco; Atropina; Dacrioadenectomia.

INTRODUÇÃO

A síndrome do olho seco pode ser definida pelos seguintes fenômenos: diminuição da quantidade, modificação da qualidade e/ou diminuição da estabilidade da lágrima ¹⁶.

Cerca de 15 a 40% dos adultos jovens, e aproximadamente 70% dos indivíduos com mais de 50 anos de idade, apresentam sinais de olho seco ^{16,23}. O quadro varia dos casos mais brandos, com queixa básica de desconforto, aos mais graves, por vezes com sérias complicações, como as úlceras de córnea ¹⁶.

Várias são as etiologias de olho seco, sendo a mais comum a atrofia senil da glândula lacrimal, que cursa com diminuição da camada aquosa do filme lacrimal ^{11,16,18,19}. A atrofia da glândula lacrimal também aparece na síndrome de Sjögren, composta de ceratoconjuntivite seca e xerostomia, associada ou não à artrite reumatóide ou outra doença do tecido conjuntivo ^{11,18}. Outras causas de olho seco são relatadas, como doenças que provocam alterações conjuntivais e obstrução dos ductos das glândulas lacrimais

(penfigóide, queimadura, tracoma), doenças debilitantes, alterações na inervação da glândula lacrimal e intoxicação por substâncias que agem nas células secretoras (beladona, anestésicos) ^{11,16,18,19}.

O tratamento depende da etiologia e na maioria dos casos é paliativo, com utilização de colírios de lágrima artificial ^{11,16,18,19}.

Desde a descrição original de Sjögren, em 1933, várias tentativas têm sido feitas para estudar a ceratoconjuntivite seca ¹⁸. As dificuldades em observar alterações histopatológicas em olhos humanos é patente, assim como sua utilização para testes terapêuticos com novas drogas ¹⁸. A fim de solucionar tais dificuldades, modelos experimentais de olho seco foram idealizados. Em 1970, Beitch descreveu um modelo experimental de ceratoconjuntivite seca em rato, provocado pela remoção cirúrgica da glândula lacrimal exorbital ². No mesmo ano, Helder relatou os efeitos da remoção da glândula lacrimal na conjuntiva e córnea de cães ¹⁰. Em 1971, Kessler e colaboradores descreveram alterações histopatológicas nas glândulas lacrimal e salivar em co-

Trabalho de Conclusão do Curso de residência-Oftalmologia 1993.

Departamento de Oftalmologia - Santa Casa SP

⁽¹⁾ Assistente do Depto. de Córnea, Catarata e Patologia

Externa do Depto. de Oftalmologia da Santa Casa - SP

⁽²⁾ Fellow, Cornea Service - Wills Eye Hospital

⁽³⁾ Diretor do Depto. de Ciências Fisiológicas da F.C.M.S.C.S.P.

⁽⁴⁾ Chefe do Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina Veterinária da USP

⁽⁵⁾ Chefe da Seção de Patologia Externa - Depto. de Oftalmologia Santa Casa - SP

⁽⁶⁾ Fellow, Cornea Dept. - New York Eye and Ear Infirmary

⁽⁷⁾ Acadêmico de Medicina da F.C.M.S.C.S.P.

baías híbridas, semelhantes às encontradas na síndrome de Sjögren^{14,15}. Bryan e co-autores, em 1973, diagnosticaram ceratoconjuntivite seca em cães medicados com fenazopiridina, droga usada como analgésico das vias urinárias no tratamento da cistite³. Maudgal, em 1978, propôs um modelo de olho seco em coelho, induzido cirurgicamente pela remoção das glândulas lacrimais¹⁸. Em 1988, Gilbard apresentou outro modelo de olho seco em coelho, concebido a partir da cauterização do ducto de excreção da glândula lacrimal, com ou sem remoção da membrana nictitante e da glândula acessória de Harder^{6,7}.

Com o objetivo de facilitar o estudo e a introdução de novas terapêuticas do olho seco, propôs-se desenvolver nesse trabalho um modelo experimental em coelho.

MATERIAL E MÉTODO

1. Animais- Foram utilizados 8 coelhos machos, albinos, da raça Nova Zelândia, no período de Agosto a Dezembro de 1992. A idade variou de 2 a 6 meses e o peso entre 1,5 e 3,0 Kg.

2. Remoção das glândulas lacrimais (dacrioadenectomia) e membranas nictitantes- As cirurgias foram realizadas no Departamento de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, todas pelo mesmo cirurgião e auxiliar. Foram observadas todas as recomendações da ARVO para utilização de animais em pesquisa¹.

2.1. Anestesia- Associação de 1,1 mg/kg de xilazina (Rompun, Bayer) e 6,0 mg/Kg de cloridrato de ketamina (Ketalar, Aché) foi injetada, por via intramuscular, na coxa dos animais. Após a completa sedação, que ocorreu por volta dos 5 minutos após a injeção, os animais foram mantidos sob anestesia geral inalatória com halotano (Halothane, Wyeth) e Oxigênio, ambos em concentrações variáveis.

2.2. Técnica cirúrgica- Foram operados ambos os olhos dos animais no mesmo ato cirúrgico, segundo técnica descrita por Maudgal em 1978¹⁸, modificada neste trabalho. Foram retiradas as glândulas lacrimal principal e acessória de Harder e a membrana nictitante do olho direito. Do olho esquerdo, somente a membrana nictitante foi extirpada. O tempo do ato cirúrgico foi de aproximadamente 20 minutos.

Os animais anestesiados tiveram a região peri-orbital direita tricotomizada. A margem orbital foi palpada e localizaram-se os quatro pontos de referência para as incisões, utilizando-se da compressão do olho do animal para observação dos locais de protrusão das glândulas. Os pontos de referência foram:

- 1- terço medial da pálpebra inferior, a 2 mm abaixo de sua margem.
- 2- terço mediano da pálpebra inferior, a 2 mm da margem palpebral.
- 3- terço lateral da pálpebra superior, a 2 mm do sulco órbito-palpebral, superiormente ao rebordo orbital.
- 4- terço medial da pálpebra superior, junto ao rebordo orbital.

Os itens 1, 2 e 3 correspondem à glândula lacrimal principal em suas diferentes partes e o 4 corresponde à glândula acessória de Harder. Com bisturi lâmina nº 15, foi feita incisão de aproximadamente 1 cm de extensão em cada ponto de referência citado, paralelamente ao rebordo orbital, compreendendo pele e sub-cutâneo. Com tesoura curva pequena, abriu-se um pequeno orifício de 0,5cm no septo orbital, por onde se conseguiu observar a glândula. Tracionando-a com pinça do tipo dente de rato, procedeu-se à sua dissecação e remoção cuidadosa. Repetiu-se o procedimento nos outros pontos de referência. Após remoção dos quatro fragmentos, as incisões foram fechadas mediante sutura contínua com fio de mersilene 6.0. Finalmente, foram removidas com tesoura as membranas nictitantes dos

dois olhos. Pomadas de trimetopim e sulfato de polimixina B (Pertrim, Frumtost) e diclofenato de sódio (Still, Frumtost) foram então aplicadas, o que se repetiu por mais 3 dias. Os 4 fragmentos glandulares e a membrana nictitante foram enviados para exame histológico em frascos com formol a 10%.

3. Atropina- Uma gota de colírio de sulfato de atropina a 1% (Atropina 1%, Santa Casa) foi instilada no fundo de saco conjuntival de ambos os olhos dos coelhos, previamente à cirurgia, e no olho direito no décimo dia pós-operatório.

Dez dias após a realização das colorações por fluoresceína e rosa Bengala e medida do tempo de ruptura do filme lacrimal (item 5), procedeu-se novamente à instilação de atropina a 1%, desta vez de 3 em 3 horas durante dois dias, em ambos os olhos dos animais.

4. Medida do fluxo lacrimal (teste de Schirmer) - Os coelhos foram submetidos ao teste de Schirmer modificado, sem anestesia tópica^{4,10,21}. Os animais foram imobilizados de modo a permitir a execução do teste com o olho aberto, a fim de evitar traumatismo da córnea pela fita de papel. A fita foi retirada após 1 minuto e a porção umidificada medida, levando em consideração a extremidade dobrada. Realizaram-se medidas nos dois olhos dos coelhos nos seguintes momentos:

1. previamente à cirurgia
 - 1.1. sem instilação de atropina 1%
 - 1.2. Uma hora após a instilação de colírio de atropina 1% em ambos os olhos
- 2- 10 dias após a cirurgia
 - 2.1. sem instilação de atropina 1%
 - 2.2. Uma, duas e três horas após a instilação de colírio de atropina 1% no olho direito.

5. Coloração por fluoresceína e rosa Bengala e medida do tempo de ruptura do filme lacrimal após a cirurgia - Uma gota de colírio de fluo-

resceína sódica a 1% (Fluoresceína, Frumtost) foi instilada no fundo de saco conjuntival inferior de ambos os olhos dos coelhos. Os animais foram imobilizados e tiveram seus olhos examinados à lâmpada de fenda modelo Haag-Streit, com e sem filtro azul de cobalto. Foi também medido o tempo de ruptura do filme lacrimal em cada um dos olhos. Posteriormente, foi instilada 1 gota de colírio de rosa Bengala 1% (Rosa Bengala 1%, Ophthalmos) em ambos os olhos dos coelhos. Novamente os coelhos foram imobilizados e tiveram seus olhos examinados à lâmpada de fenda.

Todos os coelhos foram examinados na mesma ocasião. Como haviam sido operados em dias diferentes, pode-se estudar a influência do tempo nos resultados das colorações e do tempo de ruptura do filme lacrimal. O mesmo procedimento foi repetido 12 dias depois, após instilação de atropina 1% de 3/3 horas por 2 dias. A fim de quantificar os resultados das colorações por fluoresceína e rosa Bengala, optou-se por uma escala de 3 valores representados por sinais. Assim: (+) representa discreta positividade, corando a córnea apenas centralmente, entremeada por grandes áreas não coradas, (++) significa moderada positividade, corando áreas central e periférica da córnea, entremeadas por áreas não coradas. E(+++) representa grande positividade, corando intensamente áreas central e periférica da córnea.

6. Análise Estatística- A análise estatística dos resultados do teste de Schirmer foi realizada através do teste t-Student para amostras pareadas. Foram comparados os resultados de cada olho nos diferentes momentos citados no item 4.

Em relação às colorações de fluoresceína e rosa Bengala, foram realizadas comparações entre os resultados, com e sem atropina, utilizando-se o teste exato de Fisher.

No tempo de ruptura do filme la-

crimal, as comparações entre olho direito e esquerdo, com e sem atropina, foram feitas através do teste t-Student pareado. A influência do tempo pós-operatório foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) para todos os testes.

RESULTADOS

1. Período pós-operatório - Os 8 coelhos evoluíram com edema bipalpebral discreto no olho direito, que desapareceu entre o terceiro e o quarto dias pós-operatórios. Apresentaram paralelamente, em ambos os olhos, secreção esbranquiçada, densa e em moderada quantidade, que desapareceu por volta do quinto dia pós-operatório. Os fragmentos de glândula enviados para exame histológico foram confirmados como realmente sendo compatíveis com glândula lacrimal.

Um dos coelhos operados apresentou sarna sarcóptica difusa na primeira semana pós-operatória, e foi sacrificado no 21º dia após a cirurgia. Os dados do teste de Schirmer, colorações e tempo de ruptura do filme lacrimal desse animal não foram considerados. Este animal foi aproveitado para, após enucleado o olho direito, dissecar as estruturas intra-orbitais a fim de encontrar algum vestígio de glândula lacrimal principal e acessória. Não foi encontrado nenhum fragmento semelhante a tecido glandular extraído nos locais das incisões e adjacências.

2. Teste de Schirmer- Em comparação com os resultados pré-operatórios sem atropina, os olhos operados e sem atropina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, sejam os olhos sem as glândulas lacrimais e membrana nictitante ($p=0,4673$ para olho direito), sejam os sem apenas membrana nictitante ($p=0,1580$ para olho esquerdo).

Houve, no entanto, diferenças significativas após instilação de atropina, tanto antes ($p=0,0006$ e $p=0,0005$ para olho direito e esquerdo, respectivamente) quanto após a cirurgia ($p=0,0006$ para olhos direitos). Em relação aos olhos direitos 1 hora após instilação de atropina, não houve diferença significativa entre os períodos pré e pós-operatórios ($p=0,3563$) (Gráfico 1).

Nos olhos direitos após a cirurgia, as diferenças entre os valores 1 e 2 horas após instilação de atropina e os sem atropina foram estatisticamente significantes ($p=0,0006$ e $p=0,0065$, respectivamente). O mesmo não ocorreu na diferença entre os valores 3 horas após atropina e os sem atropina ($p=0,1094$). Os olhos

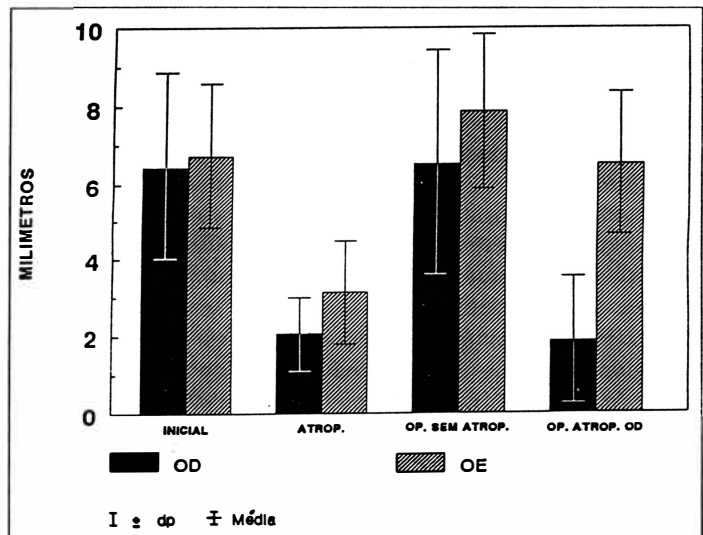


Gráfico 1 - Resultados do teste de Schirmer nos olhos direito (OD) e esquerdo (OE) dos 7 coelhos nos estágios inicial, com atropina (Atrop.) e após dacrioadenectomia em OD e remoção das membranas nictitantes de ambos os olhos (OP.), sem e com atropina em OD.

esquerdos após a cirurgia 1, 2 e 3 horas depois da instilação de atropina nos olhos contralaterais, mostraram evidência de diferenças em relação às medidas sem atropina, sendo a significância da 1ª hora marginal ($p=0,0561$) e as demais significantes ($p=0,0055$ e $p=0,0026$ para 2 e 3 horas, respectivamente). Tais evoluções de cada olho podem ser observadas no gráfico 2.

3. Coloração por fluoresceína e rosa Bengala e tempo de ruptura do filme lacrimal após a cirurgia - Dois olhos direitos e dois olhos esquerdos coraram-se por fluoresceína previamente à instilação de atropina. Após instilarmos atropina 1% de 3 em 3 horas em ambos os olhos, repetiu-se o exame, e notou-se que todos os olhos coraram-se. Os resultados encontram-se na tabela 1.

Com o rosa Bengala, todos os olhos direitos (100%) e apenas dois olhos esquerdos (28,57%) coraram-se antes da instilação de atropina 1%. Após os dois dias de atropina, todos os olhos coraram-se, porém bem mais intensamente os olhos direitos (100% de +++ em OD x 0% de +++ em OE). Os resultados encontram-se nas tabela 1.

Notou-se que as colorações mais intensas, tanto por fluoresceína quanto por rosa Bengala, ocorreram nos olhos dos coelhos com maior tempo pós-

operatório. Com ou sem atropina, os olhos direitos quando comparados com os esquerdos, não mostraram evidência de diferenças ($p=0,4025$ e $p=0,2945$, respectivamente). Apesar disso, os olhos esquerdos apresentaram-se significativamente diferentes nas situações com e sem atropina ($p=0,0150$), resultado este interpretado como casual. Os olhos direitos não apresentaram diferenças significantes ($p=0,2610$).

Não ficou caracterizada a influência do tempo do período pós-operatório no tempo de ruptura do filme lacrimal.

COMENTÁRIOS

O coelho foi o animal escolhido para o desenvolvimento do modelo experimental de olho seco pelos seguintes motivos: facilidade de obtenção e manutenção dos animais em cativeiro, possibilidade de padronização quanto a raça, idade e sexo, fácil manuseio, permitindo a realização dos testes de Schirmer e do exame à lâmpada de fenda, resistência à anestesia e boa recuperação após a cirurgia^{6,7,18}. Optou-se por animais machos para evitar possível influência da variação do estrógeno nos resultados¹⁷.

A técnica cirúrgica para remoção das glândulas lacrimais, descrita por Maudgal¹⁸, foi simplificada e ampliada, na medida em que se retirou a glândula principal totalmente através de 3 incisões de aproximadamente 1 cm, cada qual correspondente a um fragmento da glândula que se encontrava aderida a estruturas intra-orbitárias. Além de menos traumática, pode-se com-

provar a eficácia da técnica pela inexistência de fragmento de glândula lacrimal, verificada através da enucleação e dissecação, no olho operado de um animal que foi sacrificado.

A remoção das membranas nictitantes dos dois olhos (olho direito operado com a remoção das glândulas lacrimais e olho esquerdo controle), deveu-se à iniciativa de excluir possível efeito dessa cirurgia sobre a córnea e evitar, portanto, que ela influenciasse nos resultados. Apesar de pequena, a membrana nictitante parece exercer papel na produção do componente mucoso do filme lacrimal, bem como na sua distribuição através de ação mecânica^{6,18,21}.

Ao contrário do que observou Gilbard⁶, a técnica cirúrgica para remoção das glândulas lacrimais é fácil, rápida (dura aproximadamente 20 minutos) e o olho recupera-se rapidamente (em 7 a 8 dias). Além disso, a não necessidade de microscópio ou qualquer outro material mais específico e a certeza da remoção completa da glândula lacrimal, indicam ser a cirurgia melhor técnica de criação de modelo experimental de olho seco do que a cauterização do ducto de drenagem da glândula lacrimal⁶.

De acordo com as observações apresentadas, não houve alterações estatisticamente significantes entre os valores do teste de Schirmer pré e pós operatórios. Tais achados estão de acordo com os trabalhos de Gilbard, que supõe ter a conjuntiva e as glândulas acessórias importante papel na produção do filme lacrimal e não ser o teste de Schirmer um bom parâmetro para avaliar-se o olho seco em coelhos^{6,7}. No mesmo trabalho, Gilbard apresenta alterações estatisticamente significantes quanto à osmolaridade da lágrima, densidade das células caliciformes, glicogênio epitelial corneal e coloração por rosa Bengala, mostrando ser o modelo por ele criado compatível com olho seco^{6,7}. No trabalho apresentado, o teste de Schirmer

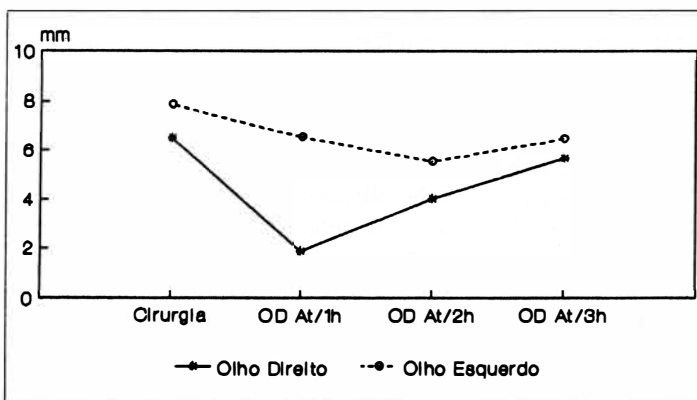


Gráfico 2 - Teste de Schirmer nos olhos direito e esquerdo dos 7 coelhos após dacrioadenectomia em OD e remoção das membranas nictitantes de ambos os olhos sem atropina e 1, 2, e 3 horas após instilação de atropina (At) no OD.

Tabela 1

Intensidade das colorações com Fluoresceína e Rosa Bengala nos olhos direito e esquerdo dos 7 coelhos após dacrioadenectomia em OD e remoção das membranas nictitantes de ambos os olhos.

N	Coloração com Fluoresceína				Coloração com Rosa Bengala			
	Sem Atropina	Com Atropina	OD	OE	Sem Atropina	Com Atropina	OD	OE
1	++	++	++	++	++	+	+++	++
2	-	+	+	++	+	-	+++	+
3	+	-	++	++	+	+	+++	+
4	-	-	++	+	+	-	+++	+
5	-	-	++	+	+	-	+++	+
6	-	-	+	+	+	-	+++	+
7	-	-	+	+	+	-	+++	+

foi realizado em 1 minuto, conforme preconiza Helper, e com o olho do animal aberto, a fim de evitar maior traumatismo da córnea pela tira de papel, o que poderia influenciar os resultados ^{10,21}. Holly, em 1978, demonstrou ser o tempo fator importante no resultado do teste de Schirmer, propondo que o mesmo seja feito em 10 minutos ^{11,12}. Talvez, se tivesse sido aumentado o tempo do teste de Schirmer, encontrar-se-iam diferenças maiores, apesar das dificuldades em realizar tal teste por tempo prolongado em animais.

Com relação às colorações por fluoresceína e os tempos de ruptura do filme lacrimal, não se encontraram alterações significativas entre os períodos pré e pós operatórios. Tal achado pode ser explicado pelo fato de não se ter atuado na conjuntiva, a maior responsável pela produção do componente mucoso do filme lacrimal, principal determinante de sua estabilidade ¹⁷. Há trabalhos mostrando que o tempo de ruptura do filme lacrimal acha-se alterado na ceratoconjuntivite seca, pela alteração secundária do componente mucoso ¹⁵. Gilbard e Driot, em seus trabalhos, relatam diminuição dos níveis de glicogênio epitelial corneal e da densidade das células caliciformes, diretamente proporcionais ao tempo de olho seco e mais evidentes após 8 semanas ^{6,7}. Neste trabalho, os coelhos foram avaliados num período menor que 5 semanas

pós-operatórias, talvez insuficientes para alterar o componente mucoso do filme lacrimal.

Por outro lado, a coloração por rosa Bengala apresentou positividade em todos os olhos submetidos a extração das glândulas lacrimais, no padrão de olho seco (central inferior), corando inclusive filamentos mucosos. Pareceu ser o teste mais sensível dentre os utilizados no diagnóstico de olho seco. Tal fato não está de acordo com a maioria dos autores, que relatam baixa sensibilidade do teste, especialmente nos casos mais leves ^{5,8,16,19}. É consenso, no entanto, a coloração por rosa Bengala apresentar alta especificidade para o olho seco ^{5,8,16,19}.

Não foi possível a realização de testes mais sensíveis e específicos, atualmente relacionados na literatura, como a medida da osmolaridade da lágrima, a dosagem de glicogênio epitelial corneal, a eletroforese de proteínas e a dosagem de lisozima e lactoferrina ^{6,7,16,17,19,20}.

A fim de intensificar as alterações produzidas pela cirurgia, especialmente os valores do teste de Schirmer, procedeu-se à instilação de sulfato de atropina 1% nos olhos dos animais. A atropina é um alcalóide do grupo da beladona que exerce seus efeitos farmacológicos em consequência do bloqueio do parassimpático ^{9,13,22}. Por bloquear a produção das secreções das glândulas exócrinas, entre elas as la-

crimais, é tida como etiologia tóxica de olho seco ^{9,13,17,18,22}. Doses orais de 1 e 2 mg de atropina diminuem a secreção lacrimal de 15ml/minuto para 3 e 0,8ml/minuto ⁹. No homem, apresenta uma série de efeitos colaterais e, em altas doses, pode levar à morte ^(9,13,22). Algumas espécies de animais, entre elas o coelho, toleram grandes doses do alcalóide da beladona ^{9,13}. A resistência é determinada geneticamente e depende da presença de uma enzima, a atropinesterase, encontrada no sangue e no fígado, que destrói o alcalóide ^{9,13}. Com base nesses dois fatos, resolveu-se testar o efeito do colírio de sulfato de atropina 1% na produção de olho seco no coelho. Nenhum animal mostrou qualquer sinal de intoxicação mais séria pelo uso de atropina.

Em relação ao teste de Schirmer, notou-se diminuição estatisticamente significativa dos valores, tanto nos olhos não operados quanto nos operados. A cirurgia não mostrou influenciar os resultados, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa entre os olhos não operados com atropina e os olhos operados com atropina. O efeito do colírio de atropina na diminuição da produção da quantidade de lágrima diminuiu sensivelmente por volta da terceira hora após a sua instilação, o que pode ser explicado pela presença da atropinesterase no coelho. Através da instilação de atropina em apenas um dos olhos, conseguiu-se detectar um possível efeito paradoxal da droga, uma vez que houve diferença estatisticamente significativa no teste de Schirmer do olho controle (olho esquerdo) após 1, 2 e 3 horas da instilação de atropina no olho direito em comparação com os valores antes da instilação do colírio. Interpretou-se tal fato como não sendo total a neutralização da atropina pela atropinesterase, e mais tardia, por necessitar a atropina mais tempo para agir no olho esquerdo.

Com relação às colorações de fluoresceína e rosa Bengala, notou-se

positivação e intensificação dos resultados, o que comprova, juntamente com o teste de Schirmer, ser a atropina eficaz como indutor e agravante de olho seco no coelho. O tempo de ruptura do filme lacrimal não apresentou alterações significativas.

CONCLUSÕES

- 1) a remoção cirúrgica das glândulas lacrimais do coelho pela técnica descrita mostrou ser eficiente como modelo experimental de olho seco;
- 2) o teste de Schirmer modificado não se apresentou como bom método diagnóstico de olho seco no coelho, no modelo cirúrgico;
- 3) a coloração com rosa Bengala mostrou ser o teste diagnóstico mais sensível para olho seco, entre os que foram aplicados;
- 4) a atropina 1% instilada no olho do coelho mostrou ser indutora de olho seco, provocando diminuição dos valores do teste de Schirmer. Novos estudos são necessários para melhorar a metodologia desse modelo isoladamente.

SUMMARY

The authors describe experimental model for dry eye in rabbits, involving surgical removal of the lacrimal glands with nictitant membrane or atropine 1% instillation, or both. The diagnosis of dry eye was made using a modified Schirmer test, fluorescein and rose bengal staining, and the break-up-time. The

rose bengal staining test had the best sensitivity in operated, atropinized and combined operated/atropinized eyes. It was also observed that the modified Schirmer test results suggested dry eyes only in atropinized eyes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ARVO - *The Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Handbook for the use of animals in biomedical research, 1990.
- 2 BEITCH, I. - The induction of keratinization in the corneal epithelium. A comparison of the "dry" and vitamin A deficient eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 9 (11):827-43, 1970.
- 3 BRYAN, G.M.; SLATTER, D.H. - Keratoconjunctivitis sicca induced by phenazopyridine in dogs. *Arch. Ophthalmol.*, 90:310-11, 1973.
- 4 CARVALHO, F.V.; ENDO, R.; MIMICA, I.M.; PRÓSPERO, J.D.; ALMEIDA, G.V.; RAPHAELIAN, T.; GOMES, J.A.P.; ALUANI, E. - Efeitos do nitrato e nitrato de sódio e do nitrato de prata no fluxo lacrimal e teor de lisozima, no cão. Resumo de temas livres. XXVI Congresso Brasileiro de Oftalmologia. *Arq. Bras. Oftal.*, 54 (4):162, 1991.
- 5 CENCIPERS, G. *Influência da bromexina sobre os níveis de lisozima da secreção lacrimal, teste de rosa Bengala e sintomas oculares na síndrome de Sjögren*. Trabalho de conclusão do curso de especialização em oftalmologia da Santa Casa-SP, 1990.
- 6 GILBARD, J.P.; ROSSI, S.R.; GRAY, K.L. - A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 28:225-228, 1987.
- 7 GILBARD, J.P.; ROSSI, S.R.; GRAY, K.L.; HANNINEN, L.A.; KENYON, K.R. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29:374-8, 1988.
- 8 GOREN, M.B.; GOREN, S.B. - Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am. J. Ophthalmol.*, 106:570-4, 1988.
- 9 HAVENER, W.H. - Autonomic drugs. In: *Ocular Pharmacology*. 5. ed. St. Louis, The CV Mosby Co, 1983, p.379-93.
- 10 HELPER, L.C. - The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 157:72-75, 1970.

- 11 HOLLY, F.J. - Dry eye and the Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.*, 61:201-5, 1986.
- 12 HOLLY, F.J.; BEEBE, W.E.; ESQUIVEL, E.D. - Lacrimation kinetics in humans as determined by a novel technique. In: HOLLY, F.J. *The precocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, Dry Eye Institute, 1986, p. 76-88.
- 13 INNES, I.R.; NICKERSON, M. - Substâncias inibidoras da ação da acetilcolina nas estruturas innervadas por nervos pós-ganglionares parassimpáticos (substâncias antimuscarínicas ou atropínicas). In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - *As bases farmacológicas da terapêutica*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1967, p.483.
- 14 KESSLER, H.; CUBBERLY, M.; MANSKI, W. - Eye changes in autoimmune in NZB and NZB x NZW mice. Comparison with Sjogren's syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, 85:211-9, 1971.
- 15 LEMP, M.A. & MATHERS, W.D. - The corneal surface in keratoconjunctivitis sicca. In: HOLLY, F.J. - *The precocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, Dry Eye Institute, 1986, p. 840-6.
- 16 LIOTET, S.; VAN BIJSTERVELD, O.P.; BLÉTRY, O.; CHOMETTE, G.; MOULIAS, R.; ARRATA, M. - In: *L'oeil sec*. Paris, Société Française d'Ophthalmologie et Masson, 1987.
- 17 LUBNIEWSKI, A.J. & NELSON, J.D. - Diagnosis and management of dry eye and ocular surface disorders. In: *Ophthalmology Clinics of North America*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1990, p.575-91.
- 18 MAUDGAL, P.C. - The epithelial response in keratitis sicca and keratitis herpetica (an experimental and clinical study). *Doc. Ophthalmol.*, 45:223-89, 1978.
- 19 ROYER, J.; ADENIS, J.-P.; BERNARD, J.A.; METAIREAU, J.-P.; RENY, A. - In: *L'appareil lacrymal*. Paris, Société Française d'Ophthalmologie et Masson, 1982.
- 20 SABRY, W.; SHAWKI, D.; HUSSEIN, F.; SIDRAK, M. - Electrophorèse des protéines lacrymales et immunoglobulines des patient égyptiens trachomateux. *Ophthalmologie*, 2:349-51, 1988.
- 21 SLATTER, D. - *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 2ª ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1990, p.102, 227 e 249.
- 22 ZANINI, A.C. & OGA, S. - Sistema nervoso autônomo. In: *Farmacologia aplicada*, São Paulo, Atheneu Editora Ltda, 1979, p.139.
- 23 ZYGULSKA-MACH, H. - Exames cliniques de la stabilité du film lacrimal chez les jeunes. *Ophthalmologie*, 2:341-3, 1988.

ERRATA

DE ACORDO COM A SOLICITAÇÃO DOS AUTORES, PUBLICAMOS AS SEGUINTE CORREÇÕES:

Nos *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, Vol. 57, nº 4 - Agosto/94 no artigo: "Modelo experimental de olho seco em coelho" à página 264, no item autores:

Onde se lê: **Cristina Mitiaki Dantas**

Leia-se: **Maria Cristina Nishiwaki Dantas**