



# INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL SOBRE O FILME LACRIMAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

## *THE INFLUENCE OF THE HORMONE THERAPY ON THE LACRIMAL FILM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN*

Silvana Artioli SCHELLINI<sup>1</sup>  
Regina Hitomi SAKAMOTO<sup>1</sup>  
Luciana Akaishi ISHII<sup>1</sup>  
Erika HOYAMA<sup>1</sup>  
Eliana Aguiar Petri NAHAS<sup>2</sup>  
Carlos Roberto PADOVANI<sup>3</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Avaliar se a terapia hormonal (TH) administrada para mulheres na pós-menopausa, exerce algum efeito sobre os sintomas de “olho seco”.

#### **Métodos**

Foram avaliadas 14 pacientes na pós-menopausa, antes e 3 meses após introdução da terapia hormonal. Os parâmetros avaliados foram: idade, tempo de menopausa,

<sup>1</sup> Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu, SP, Brasil. 18618-970. Correspondência para/Correspondence to: S.A. SCHELLINI. E-mail: sartioli@fmb.unesp.br

<sup>2</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo. Botucatu, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Universidade Estadual de São Paulo. Botucatu, SP, Brasil.

presença de doenças e uso de medicações associadas, sinais e sintomas oculares e fatores de exposição ambiental. O exame oftalmológico incluiu topografia corneana, Teste de Schirmer I, tempo de quebra do filme lacrimal (*break up time*) e exame biomicroscópico completo. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística.

### **Resultados**

A média de idade das pacientes foi de 53,8 anos. As principais queixas encontradas foram sensação de corpo estranho (35,7%) e lacrimejamento (28,5%), tanto antes, quanto depois da terapia hormonal. As topografias corneanas mostraram alterações inespecíficas, e os testes de Schirmer I e quebra do filme lacrimal não apresentaram diferença estatisticamente significativa, antes e depois da introdução da medicação.

### **Conclusão**

Usando a metodologia proposta, não se observou influência da terapia hormonal, usada durante 3 meses, sobre o filme lacrimal em mulheres na pós-menopausa.

**Termos de indexação:** filme lacrimal, "olho seco", pós-menopausa, terapia hormonal, sintomas oculares.

## **A B S T R A C T**

### **Objective**

*To evaluate the effect of hormone therapy (HT) in the "dry eye syndrome" in postmenopausal patients.*

### **Methods**

*Fourteen patients in the postmenopausal period were evaluated, before and 3 months after the introduction of hormone therapy. The age, menopausal period, presence of systemic diseases and used medications, ocular signs and symptoms, and external exposure factors, were evaluated. The ophthalmologic examination included corneal topography, Schirmer Test I, tear break up time, and a complete slit-lamp evaluation. The results were submitted to statistical analysis.*

### **Results**

*The mean age was 53.8 years-old and the main complaints observed, were foreign body sensation (35.7%) and lacrimation (28.5%), before and after the hormone therapy. The corneal topography findings showed inconclusive alterations, and the Schirmer I Test and tear break up time did not present statistically significant differences before and after the hormone therapy.*

### **Conclusion**

*According to our results, the 3-month hormone therapy had no influence in the lacrimal film in postmenopausal women.*

**Index terms:** *lacrimal film, dry eye syndrome, postmenopause, hormone therapy, ocular symptoms.*

## INTRODUÇÃO

O filme lacrimal normal depende de vários fatores relacionados com a secreção, a superfície ocular a ser banhada e o sistema excretor lacrimal. A ausência ou a inadequação das lágrimas é a principal causa da chamada Síndrome do "olho seco", ou Ceratoconjuntivite *Sicca*, que leva à ceratinização do epitélio da córnea e da conjuntiva, causando sérios danos para o olho.

Menopausa refere-se ao último período menstrual, indicando a cessação da função ovariana cíclica na mulher. Dá início à Síndrome do Climatério, composta por vários sinais e sintomas, resultantes da diminuição dos estrogênios circulantes<sup>1</sup>.

As queixas de "olho seco" são muito comuns em mulheres, principalmente nas que se encontram próximas, ou no período da menopausa. Parece que o "olho seco", nesta faixa etária, está relacionado com a deficiência hormonal própria do período<sup>2</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar pacientes no climatério, procurando verificar se a terapia hormonal (TH) exerce algum efeito sobre o filme lacrimal.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo, do qual participaram 14 mulheres na pós-menopausa, acompanhadas pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, durante os anos de 2001 e 2002. A idade das pacientes variou de 45 a 64 anos, com média de 53,8 anos. Definiu-se menopausa como ausência de menstruações há pelo menos 12 meses.

Todas as pacientes foram avaliadas antes do início do tratamento (momento 1 - M1) e após 3 meses de uso da TH (momento 2 - M2), de forma que a própria paciente funcionou como seu controle. As avaliações foram realizadas sempre pelo mesmo examinador.

Os critérios de exclusão foram a não concordância da participação no estudo, presença de doenças,

cirurgias oculares ou palpebrais prévias e uso de lentes de contato.

O protocolo de pesquisa (Anexo) constam: idade, profissão, tempo de menopausa, uso de maquiagem ou não, presença de doenças sistêmicas, uso de medicação sistêmica, uso de medicações oculares, sintomas sistêmicos, queixas oculares e condições do ambiente/exposição (contato com cigarro, vapor, vento, fumaça, ar condicionado).

O exame oftalmológico realizado consistiu de topografia corneana (EyeSys- Alcon), Teste de Schirmer I, tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT) e exame biomicroscópico (avaliação da conjuntiva, córnea, distribuição do filme lacrimal, íris, humor aquoso e cristalino).

No primeiro momento de avaliação, as pacientes não haviam previamente usado TH. A segunda avaliação foi feita 3 meses após a introdução da medicação. A terapêutica utilizada foi estrogênio equino conjugado (EEC 0,625mg/dia) isolado ou associado ao acetato de medroxiprogesterona (AMP 2,5mg/dia), ou estradiol (E<sub>2</sub> 2mg/dia) associado ao acetato de noretisterona (NETA 1mg/dia), por via oral, de forma contínua.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva, complementada pelo teste de Tukey quando houve interesse, teste de Wilcoxon para amostras dependentes e teste do Qui-quadrado quando houve distribuição preferencial.

## RESULTADOS

Dos elementos estudados, observou-se que, em relação ao uso de maquiagem, houve predomínio de mulheres que não usavam nenhum tipo de produto facial ( $p < 0,0001$ ).

A morbidade mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica (35,0%). Outras doenças também foram encontradas, como o *Diabete Mellitus* e a depressão.

Dentre as principais queixas, destacavam-se a sensação de corpo estranho (35,7%) e o lacrimejamento

**Tabela 1.** Medidas descritivas referentes ao tempo de ruptura do filme lacrimal e ao teste de Schirmer, antes e depois do uso da terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa. UNESP, 2002.

Medida descritiva	But OD		But OE		Schirmer OD		Schirmer OE	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Valor mínimo	0,0	1,0	1,0	1,0	8,0	5,0	6,0	10,0
Primeiro quartil	0,0	2,0	2,0	1,0	15,0	12,0	15,0	12,0
Mediana	6,0	3,0	5,0	2,0	20,0	15,0	25,0	15,0
Terceiro quartil	18,0	8,0	7,0	9,0	26,0	22,0	30,0	25,0
Valor máximo	18,0	12,0	10,0	10,0	30,0	30,0	32,0	30,0
Resultado do teste estatístico	1,23 ( $p>0,05$ ) M1=M2		0,51 ( $p>0,05$ ) M1=M2		1,01 ( $p>0,05$ ) M1=M2		1,22 ( $p>0,05$ ) M1=M2	

M1 = Medida antes da TH; M2 = Medida depois da TH; BUT = tempo de ruptura do filme lacrimal.

(28,5%). Essas queixas mantiveram-se em todas as pacientes, sem melhora subjetiva, mesmo após a TH.

Em relação à exposição ambiental, o fator mais encontrado foi o cigarro, presente em 42,8% dos casos.

As topografias corneanas realizadas mostraram alterações inespecíficas e não relacionadas com a deficiência lacrimal. O teste de Schirmer, assim como o BUT, não apresentaram diferença estatística significativa em relação às avaliações feitas antes e depois da introdução da TH (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O “olho seco” é um problema muito comum<sup>2</sup>, podendo resultar tanto da diminuição da produção do filme lacrimal, quanto da sua excessiva evaporação<sup>3</sup>. Pode ocorrer por: alterações palpebrais, alterações da superfície conjuntivo-corneana, deficiência aquosa, deficiência da camada mucosa e anormalidade da camada lipídica do filme lacrimal<sup>3</sup>.

A idade em que a maioria das mulheres entra em menopausa é 51 anos<sup>1</sup>, sendo que 45% das mulheres acima de 65 anos referem um ou mais sintomas de “olho seco”, considerado um problema da terceira idade, particularmente comum no período do climatério<sup>2</sup>, o que motivou a realização deste estudo.

O diagnóstico de “olho seco” nem sempre é fácil de ser feito. A clínica é muito variável e dependente do grau de deficiência, da etiologia relacionada e

dos fatores subjetivos em que se baseiam as queixas dos próprios pacientes. Logo, a anamnese e a detecção dos sintomas são pontos importantes para o diagnóstico, uma vez que os sinais são inespecíficos.

As queixas mais encontradas nas pacientes do presente estudo, foram de sensação de corpo estranho, seguida da queixa de lacrimejamento. A queixa de lacrimejamento episódico pode estar presente em casos de “olho seco”, principalmente nas fases iniciais da doença e ocorre por epitelopatia corneana, conhecida como “olho seco tânático”<sup>4</sup>.

O “olho seco” é um tipo de doença que sofre muitas influências, relacionadas com o meio ambiente e fatores sistêmicos, como doenças ou uso de medicações sistêmicas. Assim, doenças auto-imunes, dermatopatias bolhosas, medicações sistêmicas (ansiolítico, antidepressivo, diuréticos, tranquilizantes, anti-histamínico, anti-colinérgico, anti-hipertensivos), medicações tópicas (anestésico, anti-microbianos, anti-colinérgico, anti-adrenérgico, preservantes, glicocorticóide) e fatores ambientais, como a poluição e o uso de maquiagem, podem se associar à “síndrome do olho seco”<sup>3,4</sup>.

Neste estudo procurou-se avaliar todos esses fatores; entretanto, não se encontrou associação dos mesmos com os parâmetros avaliados, apesar de haver a exposição ambiental ao cigarro em número expressivo de pacientes, e de haver doenças sistêmicas, como o diabetes, que também influem sobre a secreção lacrimal.

A propedêutica ocular para detecção do “olho seco” inclui vários exames. No presente estudo, optou-se avaliar o filme lacrimal pelos exames clássicos para deficiência lacrimal, que são o Teste de Schirmer e o tempo de ruptura do filme lacrimal. Foi também realizada a topografia corneana, um exame mais recente, que pode fornecer sinais indiretos se o filme lacrimal estiver deficiente.

As avaliações feitas, tanto com o Teste de Schirmer, como o tempo de ruptura do filme lacrimal, não resultaram em diferença antes ou depois da TH. A topografia corneana também não apontou para influência da terapia sobre o filme lacrimal.

Assim, os resultados encontrados neste estudo, com a metodologia adotada, sugerem que a TH utilizada não influi sobre o filme lacrimal.

Porém, ainda são controversos os resultados do uso da TH sobre o filme lacrimal, pois outros estudos observaram que 32% das mulheres na pós-menopausa, acima de 60 anos de idade e que não recebiam TH, apresentavam “olho seco” severo, enquanto que, dentre aquelas submetidas à terapia estrogênica, apenas 11% acusaram tal alteração<sup>5</sup>. Diferenças entre aquele estudo e o estudo presente, estariam na idade das pacientes - as do presente estudo tinham menos idade - e na severidade do “olho seco”, uma vez que as nossas pacientes apresentavam sintomas mais leves.

Outros pontos de diferença entre os estudos seriam as drogas utilizadas, assim como o tempo de menopausa e o tempo de uso da medicação. Comparando-se dois grupos de mulheres na pós-menopausa, observou-se menor incidência de “olho seco” em mulheres na pós-menopausa submetidas à TH (usando-se estrógeno, associação de estrógeno e progesterona, ou somente progesterona; mas, particularmente, quando se usava estrógeno apenas), em relação às mulheres que nunca haviam se submetido a tratamento hormonal<sup>6</sup>. Segundo o mesmo estudo, também houve melhora dos sintomas para as mulheres, as quais usaram a medicação por tempo mais prolongado que os 3 meses definidos para o estudo presente<sup>7</sup>.

Por meio de estudo imunohistoquímico para detecção de receptor de estrógeno e progesterona na córnea humana, não se encontrou base morfológica para o uso de hormônio esteróide tópico nos olhos de mulheres com “olho seco” na pós-menopausa<sup>8</sup>.

Porém, vários estudos mostraram que a medicação hormonal sistêmica influi no funcionamento da glândula lacrimal<sup>9,10</sup>. Destaque concreto foi dado para os andrógenos, cuja produção sistêmica está diretamente relacionada com a secreção aquosa da glândula lacrimal, assim como sobre a produção da camada lipídica do filme lacrimal, por meio de receptores de andrógenos, existentes nas glândulas de Meibômio<sup>4</sup>.

Outra constatação dos efeitos da terapia hormonal sobre o filme lacrimal foi a observação de que os anti-androgênicos provocam aumento significativo de debris no filme lacrimal, menisco lacrimal anormal, hiperemia da conjuntiva tarsal, metaplasia dos orifícios das glândulas de Meibômio, assim como diminuição significativa do tempo de ruptura do filme lacrimal e da qualidade de secreção meibomiana, além do aumento significativo dos sinais e sintomas de “olho seco”<sup>11</sup>.

Com base nestes fatos, alguns autores utilizaram terapia androgênica tópica em pacientes com “olho seco”, acima de 54 anos de idade, e observaram normalização dos valores de ruptura do filme e espessura da camada lipídica. Além disso, estes achados foram consistentes com experimentos em animais, indicando que a administração de andrógeno tópico pode restaurar o decréscimo da fase lipídica do filme lacrimal<sup>12</sup>.

Quanto à prolactina e à testosterona, observou-se que houve correlação negativa entre nível sérico de prolactina e função lacrimal; para as mulheres na pós-menopausa, a testosterona total foi correlacionada positivamente com a função lacrimal, enquanto que, para as mulheres na pré-menopausa, foi correlacionada negativamente com tal função<sup>13</sup>.

Portanto, ainda existem muitas controvérsias quanto ao papel dos hormônios na etiopatogenia do “olho seco”. Apesar dos relatos concretos sobre a função dos andrógenos, tanto na glândula lacrimal, quanto nas glândulas de Meibômio, o papel dos

estrógenos, principal composto utilizado na TH, ainda permanece obscuro.

Novas pesquisas devem ser feitas para que os reais efeitos da TH sobre o filme lacrimal sejam conhecidos.

#### A G R A D E C I M E N T O

Os autores agradecem à Dra. Suely Romano Bernardes pelo auxílio na avaliação das Topografias corneanas.

#### R E F E R Ê N C I A S

1. Rebar RW. Os ovários. *In: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC. Tratado de medicina interna. 19.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.1402-3.*
2. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17(4):353-58.
3. Liesegang TJ. Tear dysfunction. *In: Wright KW. Textbook of ophthalmology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.655-63.*
4. Murube del Castillo J. Ojo seco. Granada: Tecimedia; 1997.
5. Wenderlein M, Mattes S. The "dry eye" phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre-and postmenopausa. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118(12):643-9.
6. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286(12):2114-9.
7. Okon A, Jurowski P, Gos R. The influence of the hormonal replacement therapy on the amount and stability of the tear film among peri and postmenopausal women. *Klin Oczna* 2001; 103(4-6):177-81.
8. Vecsei PV, Kircher K, Kaminski S, Nagel G, Breitenacker G, Kohlberger PD. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor in human cornea. *Maturitas* 2000; 36(3):169-72.
9. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, Tolls DB, Toda I, Dana MR. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(6):1261-5.
10. Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology* 2000; 107(1):180-4.
11. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls KB, Evans JE, *et al.* Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4874-82.
12. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001; 37(3):209-12.
13. Mathers WD. Why the eyes becomes dry: A cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J* 2000; 26(3):159-65.

Recebido para publicação em 1 de junho e aceito em 16 de agosto de 2004.

**ANEXO**

## PROTOCOLO

## OLHO SECO &amp; TERAPIA HORMONAL

## Identificação

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_ Uso de maquiagem sim ( d ) não  
 Menopausa: (tempo) \_\_\_\_\_ Medicação hormonal: \_\_\_\_\_  
 Doenças sistêmicas: \_\_\_\_\_ Medicação sistêmica: \_\_\_\_\_  
 Sintomas sistêmicos: \_\_\_\_\_  
 Medicação ocular \_\_\_\_\_

## Queixa ocular:

- |   |              |                        |
|---|--------------|------------------------|
| 1. Sem queixa                                 | 6. Olho seco | 10. Secreção mucosa    |
| 2. Sensação CE                                | 7. Dor       | 11. Secreção espumosa  |
| 3. Queimação                                  | 8. Fotofobia | 12. Olho vermelho      |
| 4. Lacrimejamento esporádico                  | 9. Prurido   | 13. Crostas nos cílios |
| 5. Flutuação da visão com melhora após piscar |              | 14. Outros             |

## Ambiente e exposição

1. Cigarro ( d )    2. Vapor ( d )    3. Vento ( d )    4. LC ( d )    5. Fumaça ( d )    6. Ar condicionado ( d )

## Exame:

1. Topografia (impresso ou filmagem)

## 2. Biomicroscopia:

- a) Pálpebras = gL meibomius - com secreção - Salteadas  
 - Contínuas  
 - Sem secreção
- b) Cílios =            Caspas            Crostas            Triquíase
- c) Conjuntiva =    Hiperemia        Mancha de Bitot    Vasodilatação        Foliculos        Papilas  
                          Cicatrizes        Mucolitos        Pregas Conjuntivais
- d) Córnea =        Ceratite        - Irregularidades        Muco
- e) Outras
3. BUT            OD-----Seg        OE-----Seg
4. Schirmer        OD-----mm        OE-----mm

