**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

ADRIANA LEITE XAVIER BERTRAND

**Relação entre as alterações do piscar espontâneo e a
superfície ocular em hansenianos**

**RIBEIRÃO PRETO
2016**

ADRIANA LEITE XAVIER BERTRAND

**Relação entre as alterações do piscar espontâneo e a
superfície ocular em hansenianos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Morfofisiologia de
Estruturas Faciais.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

RIBEIRÃO PRETO

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Bertrand, Adriana Leite Xavier

Relação entre as alterações do piscar espontâneo e a superfície ocular em hansenianos / Adriana Leite Xavier Bertrand. Ribeirão Preto, 2016.

122p.: 26il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Morfofisiologia de Estruturas Faciais.

Orientador: Cruz, Antonio Augusto Velasco e

1. Hanseníase; 2. Alterações oftalmológicas; 3. Dinâmica do piscar; 4. Superfície ocular.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Adriana Leite Xavier Bertrand

Título: Relação entre as alterações do piscar espontâneo e a superfície ocular em hansenianos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Morfofisiologia de
Estruturas Faciais.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

A Deus, acima de tudo.

Aos meus pais, por terem me ensinado o prazer pelo saber.

A meu marido e filhos, pela paciência e pelo incentivo.

Aos pacientes, por me mostrarem a verdadeira razão da minha busca.

Ao meu mestre e orientador, por ser exemplo de profissional a ser seguido.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela grandiosa contribuição na minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz, em quem muito me espelho, um agradecimento especial por todo ensinamento, como médico, professor e pesquisador, fundamental na minha jornada e do qual muito me orgulho.

À amiga Maria Cecília Onofre, pelo suporte e disponibilidade de sempre.

Ao amigo e pesquisador Dr. Denny Marcos Garcia, por toda ajuda e pelo apoio técnico, imprescindíveis, na realização deste estudo.

Ao meu marido, pelo incentivo e companheirismo ao longo de toda esta jornada.

Resumo

BERTRAND, A. L. X. **Relação entre as alterações do piscar espontâneo e a superfície ocular em hansenianos.** 122f. 2016. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A prevalência mundial da hanseníase vem demonstrando redução no número de casos, porém, no Brasil e em alguns países, ela ainda representa um grave problema de saúde pública, podendo levar a incapacidades funcionais graves como a cegueira. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre as alterações do piscar e a superfície ocular em hansenianos. Todos os pacientes estudados foram submetidos à mesma anamnese e avaliação oftalmológica: acuidade visual, ectoscopia, biomicroscopia, avaliação da superfície ocular, teste da graduação da força muscular do orbicular, sensibilidade corneana, distância da margem reflexa, medida da pressão intraocular e mensuração do piscar espontâneo palpebral por meio de um método de imagem por vídeo. Dos 56 pacientes examinados, 69,6% eram do sexo masculino, com média de idade de $55,96 \pm 16,63$ dp, 46,4% se declararam negros e 28,55% pardos, 71,4% apresentavam a forma multibacilar e 73,2% estavam fora do registro ativo da doença. Desses 56 pacientes, 43 apresentaram significativa simetria interocular no acometimento do nervo facial e do trigêmeo ($p=0,11$), o que foi corroborado pela alta correlação entre as medidas da amplitude do piscar entre os olhos ($r=0,90$). Apenas 12,5% apresentaram tempo de ruptura do filme lacrimal menor que 10 segundos e em um paciente este foi menor que 5. Evidenciou-se sofrimento da superfície ocular em cerca de 14% dos olhos. As alterações de sensibilidade foram mais prevalentes, pois 51,8% apresentaram algum grau de diminuição. A média geral da taxa do piscar foi de $17,0 \pm 2,6$ blink/min. De acordo com o exame de Lissamina, observou-se taxa média de $16,0 \pm 2,8$ (média $\pm$ dp) para os pacientes com resultado negativo e $23,2 \pm 6,8$ para os com resultado positivo ($t=0,961$; $p=0,3407$); e em relação à sensibilidade corneana, as taxas médias foram $14,6 \pm 3,8$ e $19,2 \pm 3,6$ para os pacientes com resposta imediata e alterada, respectivamente ($t=0,875$; $p=0,3857$). De acordo com o tônus muscular, a média das taxas do piscar para os pacientes normais e alterados não foi significativa ($t=0,539$; $p=0,592$). Apesar do número e da amplitude dos movimentos serem diferentes, a *main sequence* demonstrou comportamento linear em todos os casos, sendo a média geral $20,25 \pm 6,9$ (0,94 ep). As médias da taxa, amplitude e efetividade do piscar em pacientes com função do músculo orbicular do olho normal e naqueles com função alterada não demonstraram diferença estatística, já a média da velocidade máxima do piscar com função normal foi de $115,5 \pm 47,2$ mm/s, enquanto que naqueles com lagofalmo foi $67,7 \pm 27$ ($t=2,08$; $p=0,04$) e a média do deslocamento horizontal de $2,1 \pm 0,7$ mm e $0,9 \pm 0,8$ mm, respectivamente ($t=1,99$; $p=0,05$). Embora os pacientes hansenianos não apresentem taxa de piscar diferente do normal, demonstram tendência à diminuição da velocidade e do deslocamento horizontal quando apresentam alterações da função do músculo orbicular. A maioria dos pacientes apresentou alteração de sensibilidade corneana, porém, sem sinais de sofrimento da superfície ocular, principalmente com a cinemática palpebral preservada.

Palavras-chave: Hanseníase, Alterações oftalmológicas, Dinâmica do piscar, Superfície ocular.

Abstract

BERTRAND, A. L. X. **Spontaneous eyeblink changes and ocular surface in leprosy.** 122f. 2016. Thesis (Doctoral). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Global prevalence of leprosy has demonstrated a reduction in the number of cases, however, in Brazil and some countries, it still represents a serious public health problem, often leading to severe functional disabilities such as blindness for example. This study aimed to evaluate the relationship between blink and ocular surface in patients with leprosy. Leprosy patients underwent the same history and ophthalmologic evaluation: visual acuity, ectoscopy, slit lamp examination, evaluation of ocular surface, test the eyelid function and the degree of orbicularis function, corneal sensitivity, margin reflex distance, measured intraocular pressure and measuring eyelid spontaneous blinking through an image video system. 69.6% were male, with a mean age of 55.96 ± 16.63 SD. 46.4% declared themselves as black and brown were 28.55%, 71.4% were multibacillary and 73.2% were out of active disease registry. Between the 56 patients examined, 43 of those had significant interocular symmetry of the involvement of the facial and the trigeminal nerves ($p=0.11$), which was confirmed by the high correlation between the measurements of amplitude flashing of the eyes ($r=0.90$). Only 12.5% had TFRL was under 10 seconds and in one patient it was under 5 seconds. It was evidenced suffering from ocular surface in about 14% of the eyes. Sensitivity changes were more prevalent, 51.8% had some degree of impairment. Overall average blink rate was 17.0 ± 2.6 blinks/min. In the lissamine test, we observed an average rate of 16.0 ± 2.8 for patients with negative and 23.2 ± 6.8 for a positive result ($t=0.961$, $p=0.3407$). The mean values were 14.6 ± 3.8 (mean $\pm$ SD) and 19.2 ± 3.6 for for patients with immediate corneal sensitivity response and altered response, respectively ($t=0.875$, $p=0.3857$). According muscle tone, mean blink rates for normals and for injured patients, were not different ($t=0.539$, $p=0.592$). Although the number and range of motion are different, the main sequence had a linear behavior in all cases, with an overall mean 20.25 ± 6.9 ($p=0.94$). The mean blink rate, amplitude and effectiveness in patients with normal orbicularis function and those with altered function, showed no statistical difference, while the mean of maximum velocity blink was, with normal function, 115.5 ± 47.2 mm/s, while those with lagophthalmos was 27 ± 67.7 ($t=2.08$, $p=0.04$) and the mean horizontal displacement was 2.1 ± 0.7 mm and 0.9 ± 0.8 mm respectively ($t=1.99$, $p=0.05$). Although leprosy patients do not have a different flash rate of the normal population, blinking characteristics show a tendency to decrease in speed and horizontal scrolling when they show important changes in orbicularis function. The vast majority of patients had corneal sensitivity changes, but without signs of ocular surface suffering, especially those with eyelid kinematics preserved.

Keywords: Leprosy, Eye changes, Blinking, Ocular surface.

Lista de Figuras

Figura 1-	(A) Paciente portador de hanseníase na forma virchowiana, apresentando deformidade de extremidades. (B) Madarose total e nariz em sela em paciente com a forma tuberculoide da doença.....	29
Figura 2-	Paciente portador de hanseníase na forma virchowiana, apresentando opacidade total da córnea direita e triquiasa	32
Figura 3-	Paciente portador de hanseníase na forma virchowiana, apresentando lagofalmo e opacidade parcial da córnea à esquerda	33
Figura 4-	Demonstração da ação das forças ativas e passivas envolvidas no piscar.....	45
Figura 5-	Teste de Schirmer sendo realizado em paciente hanseniano. Observa-se à direita as tiras de papel de filtro milimetrado antes e após a realização do exame.....	62
Figura 6-	Medida da medida da distância margem reflexo de paciente hanseniano, utilizando o método de processamento computadorizado de imagens segundo o programa <i>NIH Image</i>	64
Figura 7-	Arranjo experimental. Paciente posicionado em uma mentoneira, a um metro de distância de uma câmera de alta resolução temporal, em posição primária do olhar. Imediatamente abaixo dessa câmera, um monitor de vídeo foi utilizado para exibição de um filme	66
Figura 8-	(A) Posicionamento do LED nas pálpebras superiores. (B) LED azul detectado por meio de técnicas de processamento de imagens. (C) Coordenadas em pixels registradas com resolução temporal de 120 quadros por segundo	67
Figura 9-	<i>Software</i> desenvolvido para detecção do piscar espontâneo. A tela mostra o registro de 10 segundos do movimento palpebral dos olhos esquerdo (gráfico superior) e direito (gráfico inferior). Cada piscar espontâneo detectado teve sua amplitude (mm) e respectiva velocidade máxima (mm/s) calculadas automaticamente.....	68
Figura 10-	Correlação interocular da amplitude do piscar em pacientes hansenianos	72
Figura 11-	Distribuição dos tempos de rotura do filme lacrimal (TFRL) dos pacientes hansenianos.....	73

Figura 12-	Distribuição dos valores do teste de Schirmer dos pacientes hansenianos	76
Figura 13-	Taxa de positividade do corante lissamina verde em pacientes hansenianos	74
Figura 14-	Distribuição das categorias de sensibilidade corneana em pacientes hansenianos.....	75
Figura 15-	Distribuição das distâncias margem-reflexo nos pacientes hansenianos	76
Figura 16-	Distribuição da categorização clínica da função do orbicular nos pacientes hansenianos (5 -força normal, 3 e 4- diminuição leve e moderada e 2- lagoftalmo parcial)	77
Figura 17-	Registros de piscar típicos de quatro pacientes hansenianos com diferentes graus de força de orbicular	79
Figura 18-	Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com o teste de lissamina verde	80
Figura 19-	Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com a sensibilidade corneana	81
Figura 20-	Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com a força do orbicular	81
Figura 21-	Distribuição da amplitude e da velocidade máxima do piscar dos pacientes hansenianos	82
Figura 22-	Relação entre amplitude e velocidade máxima (<i>main sequence</i>) do piscar espontâneo de quatro pacientes hansenianos	83
Figura 23-	Distribuição dos <i>slopes</i> das <i>main sequences</i> dos pacientes hansenianos	84
Figura 24-	Imagens representativas do deslocamento horizontal de pacientes hansenianos. (A) Paciente com força de orbicular preservada. (B) Paciente portador de lagoftalmo.....	85
Figura 25-	Grau de oclusão da fenda palpebral durante o piscar espontâneo.....	86
Figura 26-	Distribuição da amplitude, velocidade máxima e do deslocamento horizontal do piscar, de acordo com a avaliação clínica da função do orbicular nos pacientes hansenianos.....	87

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Associação entre o acometimento interocular da musculatura orbicular e sensibilidade corneana de pacientes hansenianos.....	71
Tabela 2-	As associações do teste da lissamina verde com os testes de avaliação da lágrima, com a com a função do orbicular e com a sensibilidade corneana em pacientes hansenianos	77
Tabela 3-	Distribuição da amplitude, da velocidade máxima e do deslocamento horizontal do piscar de acordo com a com a avaliação clínica da função do orbicular nos pacientes hansenianos	87

Lista de Símbolos e Abreviaturas

%-	Porcentagem
APS -	Atividade do piscar espontâneo
AV-	Acuidade visual
BUT-	Break up time
BAAR-	Bacilo álcool-ácido resistente
CEP-	Comite de Ética em Pesquisa
DD-	Dimorfo-Dimorfo
DMR-	Distância Margem Reflexo
DNA-	Ácido desoxirribonucléico
dp-	Desvio Padrão
dpi-	Dot per inch
DV-	Dimorfo-Virchowiano
DT-	Dimorfo-tuberculoide
EN-	Eritema Nodoso
Et al -	E colaboradores
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HUPD-UFMA-	Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão
HLA-	Antígeno Leucocitário Humano
IB-	Índice baciloscópico
IC -	Intervalo de confiança
IIB-	Intervalo Interblink
IM-	Índice morfológico
LED-	<i>Ligth-Emitting Diode</i>
LPS-	Levantador da pálpebra superior

<i>M leprae-</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MA-	Maranhão
MB-	Multibacilar
mm-	Milímetros
mm/s-	Milímetro por segundo
mmHg-	Milímetros de mercúrio
MPEG-	Moving pixel expert group
MRD-	Distância margem-reflexo
MS -	<i>Mean Sequence</i>
OMS-	Organização Mundial da Saúde
MOO-	Músculo orbicular do olho
NRAMP1-	<i>Natural resistance associated macrophage protein 1</i>
P-	p-valor
PB-	Paucibacilar
PCR-	Reação em cadeia de polimerase
PIO-	Pressão intraocular
PQT-	Poliquimioterapia
RC -	Razão de Chance ou Odds ratio.
RP-	Reflexo do piscar
RR-	Reação reversa
seg-	Segundo
segs-	Segundos
TCLE-	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRFL-	Tempo de ruptura do filme lacrimal
TL-	Teste de lissamina verde

TPEO-	Taxa do piscar espontâneo
TS-	Teste de <i>Schirmer</i>
TT-	Tuberculoide
VV-	Virchowiano
VVs-	Virchowiano-subpolar
WHO-	<i>World Health Organization</i>
ZN-	Ziehl-Neelsen

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	21
2. REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1. Hanseníase	26
2.1.1. Agente etiológico	26
2.1.2. Classificação	27
2.1.3. Manifestações clínicas	28
2.1.3.1. Manifestações sistêmicas	29
2.1.3.2. Manifestações oculares	31
2.1.3.2.1. Mecanismos de comprometimento ocular	31
2.1.3.2.2. Exposição e anestesia	31
2.1.3.2.3. Lagoftalmo	32
2.1.4. Diagnóstico	34
2.1.5. Transmissão	37
2.1.6. Tratamento	38
2.1.7. Aspectos genéticos	39
2.2. Cinemática palpebral	40
2.2.1. Conceito do piscar	40
2.2.2. Importância do piscar	42
2.2.3. Classificação do piscar	43
2.2.4. Características do piscar em indivíduos normais	43
2.2.4.1. Controle neuronal	46
2.2.4.2. Mecanismo de supressão	47
2.2.4.3. Fatores que influenciam o piscar	48
2.2.5. Características do piscar em hansenianos	49
2.2.6. Métodos de registro	50
2.3. Filme Lacrimal e superfície ocular	51
2.3.1. Conceitos	51
2.3.2. Exames complementares	53
3. OBJETIVOS	56
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	58
4.1. Populações de estudo	59
4.2. Aspectos éticos	59
4.3. Método	60
4.3.1. Anamnese	60
4.3.2. Exame oftalmológico	60
4.3.2.1. Acuidade visual, biomicroscopia e tonometria	61
4.3.2.2. Avaliação da produção e estabilidade da lágrima	61
4.3.2.3. Teste de sensibilidade corneana	63
4.3.2.4. Medida da posição da pálpebra superior	64
4.3.2.5. Graduação clínica da função do músculo orbicular	65
4.3.3. Medida da cinética palpebral	65
4.4. Análise estatística	69

5. RESULTADOS	70
5.1. Simetria do acometimento ocular	71
5.2. Filme lacrimal.....	72
5.2.1. Tempo de rotura do filme Lacrimal	72
5.2.2. Teste de Schirmer	73
5.3. Superfície ocular.....	74
5.3.1. Teste da Lissamina verde	74
5.3.2. Sensibilidade corneana	75
5.4. Posicionamento palpebral.....	75
5.5. Avaliação clínica da função do orbicular do olho.....	76
5.6. Relação entre Teste de Lissamina verde, sensibilidade corneana e força do orbicular	77
5.7. Taxa do piscar	78
5.8. Cinética do piscar espontâneo.....	82
5.8.1. Amplitude e velocidade máxima.....	82
5.8.2. Deslocamento horizontal da pálpebra superior	84
5.8.3. Grau de oclusão da fenda no piscar.....	85
5.8.4. Relação entre amplitude, velocidade máxima, deslocamento horizontal e função do orbicular do olho.....	86
 6. DISCUSSÃO.....	 89
 7. CONCLUSÕES.....	 99
 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 101
 9. ANEXOS.....	 118
 10. APÊNDICE.....	 121

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

1- Introdução

A prevalência global da lepra no final do primeiro trimestre de 2014 foi estimada em 0,32 casos por 10000/habitantes (KUMAR, 2015). Foram detectados, no ano de 2013, 215.656 novos casos, mostrando declínio de 17201 casos em comparação com o ano anterior (WHO, 2014). A maioria, isto é, 81% de todos os casos novos no mundo, ocorreram em três países: Brasil, Índia e Indonésia (KUMAR, 2015), sendo que atualmente, o Brasil ocupa o primeiro lugar nas Américas com 28.485 casos registrados em 2013 e 33.084 novos casos, detectados nesse mesmo ano, correspondendo a aproximadamente 90% das notificações no continente americano e 17% dos pacientes em todo mundo (WHO, 2014). Em 2012, o coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil foi de 1,42 casos por 10.000 habitantes (PENNA; PENNA, 2012), mostrando elevação da prevalência em áreas como o Maranhão, que teve a terceira maior incidência do país, ficando atrás somente dos estados do Mato Grosso e de Tocantins e a primeira na região Nordeste (BRASIL, 2005).

Sendo uma doença de repercussões sistêmicas, a hanseníase afeta os sistemas cardiovascular, respiratório e hematopoiético, os rins e as vias urinárias, sistema endócrino, trato gastrointestinal, sistema nervoso, especialmente o periférico, além de causar alterações dermatológicas, otorrinolaringológicas e oftalmológicas (EICHELMANN et al., 2013; LASTÓRIA; ABREU, 2014a; PRASAD et al., 2013).

Estima-se que o acometimento ocular na doença de Hansen ocorre em cerca de 70-75% dos pacientes, sendo que 10-50% destes apresentam alterações oculares graves e levam à cegueira em aproximadamente 5% desse total (GRZYBOWSKI; NITA; VIRMOND, 2015).

Atribui-se o quadro clínico oftalmológico da hanseníase à ação direta do bacilo no olho, além de lesões do nervo facial e do trigêmeo (ramo oftálmico) e lesões por hipersensibilidade (MONDAL; BISWAS, 2006).

A córnea é um órgão-alvo, quer diretamente, ou indiretamente, por meio da disseminação de bacilos por via exógena, hematológica ou neurogênica (MPYET; SOLOMON, 2005). Alguns estudos brasileiros (ANGELUCCI et al., 2007; COHEN, 2009; MORENO et al., 2003; SOUZA et al., 2005) e internacionais (EBEIGBE; KIO, 2011; MALIK; MORRIS; FFYTCH, 2011; SALEM, 2012) demonstram que a lesão na córnea é a principal causa da cegueira entre os hansenianos.

A relação entre as anormalidades palpebrais e a opacidade da córnea é evidenciada pela presença de lagoftalmo, seja por outras alterações palpebrais como triquíase, uma complicação frequente da hanseníase. Essas anomalias podem levar à ceratite de exposição e ulceração corneana (SALEM, 2012).

A cinemática do piscar espontâneo é objeto de inúmeras pesquisas em indivíduos normais (CRUZ et al., 2011; PAVLIDIS et al., 2005; SCHELLINI et al., 2005), contudo praticamente inexistem estudos sobre esse tipo de movimento palpebral em hansenianos e os poucos encontrados tiveram como objeto o piscar reflexo (MORA-BRAMBILA et al., 2006; PANDYA, 1975; ULVI et al., 2004). O movimento do piscar promove o espalhamento da lágrima por toda superfície corneana, do sentido temporal para o nasal e a sua drenagem pelo ponto lacrimal. Logo as alterações na dinâmica palpebral desse movimento podem provocar, conseqüentemente, danos à superfície ocular, em virtude do comprometimento do humedecimento ocular (DOANE, 1980). Alguns autores já analisaram o filme lacrimal na hanseníase (KOSHY et al., 2001; LAMBA;

ROHATGI; BOSE, 1987), porém a exata relação entre a cinemática palpebral e a superfície ocular na hanseníase continua obscura. Ainda não está claro se as alterações corneanas ocorrem devido a instabilidade ou deficiência intrínseca da película lacrimal, pela diminuição da taxa do piscar espontâneo, ou ainda da amplitude do piscar espontâneo (WU, et al., 2014).

O grande impacto das alterações oftalmológicas na qualidade de vida do paciente portador de hanseníase e a possibilidade dessas alterações estarem diretamente relacionadas à complexa interação entre cinemática do piscar espontâneo e superfície ocular foi o que motivou a realização do presente estudo.

2. Revisão de Literatura

2.1. Hanseníase

2.1.1 Agente etiológico

A doença é causada por um bacilo intracelular obrigatório, *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), identificado no século 19, mais precisamente em 1873, pelo médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen (EICHELMANN et al., 2013). A classificação científica de *M. leprae* é a seguinte: classe Schizomycetes, ordem Actinomycetales, família Mycobacteriaceae e gênero *Mycobacterium*. Este é uma haste reta ou ligeiramente encurvada e com as extremidades arredondadas, medindo 1,5-8 microns de comprimento por 0,2-0,5 micron de diâmetro (LASTÓRIA et al., 2014b). Não cultivável *in vitro*, em esfregaços realizados com fucsina, usando a técnica de Ziehl-Neelsen (ZN), cora-se em vermelho devido ao seu elevado teor de lípidos, que não se descora quando lavado com álcool e ácido fortes; mostrando, assim, as características de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (LASTÓRIA et al., 2014b).

Com alta infectividade, baixa patogenicidade, baixa virulência e longo período de incubação (RAMOS-E-SILVA; REBELLO, 2001), este tem predileção pelas células de Schwann e células da pele e pelas áreas frias do corpo, como as extremidades dos membros e a parte anterior do globo ocular (CARDOZO et al., 2011) e embora seja um parasita intracelular obrigatório, cepas viáveis do *M. Leprae* já foram encontradas em esfregaços de pele e o seu DNA identificado no solo e na água de áreas endêmicas (MOHANTY et al., 2016).

2.1.2 Classificação

As classificações mais usadas são as de Madri (REPORT OF THE COMMITTEE ON CLASSIFICATION, 1953), de Ridley e Jopling e a da Organização Mundial da Saúde (OMS). Na de Madri, consideram-se dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculoide) e dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo), que caminhariam para um dos polos, na evolução natural da doença (REPORT OF THE COMMITTEE ON CLASSIFICATION, 1953). A classificação proposta por Ridley e Jopling (1966) é utilizada em pesquisas e leva em consideração a imunidade dentro de um espectro de resistência do hospedeiro, não inclui a forma indeterminada no espectro e o exame histopatológico torna-se necessário para sua utilização.

São descritos a forma tuberculoide (TT), os casos borderline ou dimorfos que são subdivididos em dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchowiano (DV), virchowiano-subpolar (VVs) e virchowiano (VV) (ARAÚJO, 2003).

Em 1998, o Comitê de Especialistas da OMS sobre lepra determinou que o tratamento podia ser iniciado antes que as citologias fossem realizadas. Assim, foi estabelecido um método prático, de meios rápidos de classificação para aplicação em todo o mundo, sem necessidade de equipamentos de diagnóstico e sem colocar os trabalhadores de saúde em risco (WHO, 2014).

Os casos paucibacilares (PB) são aqueles que apresentam lesões cutâneas em número não superior a cinco e os casos com seis ou mais lesões de pele são classificados como multibacilares (MB). Embora de fácil aplicação, esse sistema é imperfeito, com um grande número de casos MB, sendo erroneamente

classificados como PB, com repercussões sobre o tratamento (EICHELMANN et al., 2013).

2.1.3. Manifestações clínicas

O espectro de formas clínicas, que vão do polo tuberculoide ao virchowiano, resulta da relação que se estabelece entre a resposta imune celular do hospedeiro e o parasita. As formas clínicas não são estáveis e episódios de agudização da doença são frequentes, sugerindo quebra do equilíbrio imunológico (COHEN, 2009).

Existem dois tipos de estados reacionais: reação reversa (RR) ou tipo I, mais comum nas formas PB e eritema nodoso (EN) ou tipo II, mais habitual em formas MB (SILVA Jr., 2015). As reações do tipo 1 devem ser entendidas como intensificação da resposta imune mediada por células. Geralmente, ocorrem em indivíduos com menos bacilos e níveis mais baixos de anticorpos do que aqueles com a forma virchowiana (NERY et al., 2013). Como descrito por Ridley (1969), essas são caracterizadas histopatologicamente por um afluxo de fagócitos mononucleares com diferenciação epitelióide, raramente formando granulomas típicos. A infiltração de linfócitos também foi observada. Edema é uma característica constante dentro e ao redor de granulomas, levando à distorção do tecido circundante dos nervos. A reação tipo 2 resulta em disfunção celular, bem como em complexos antígeno-anticorpo a serem depositados diretamente nos tecidos. Ocorre infiltração inflamatória de células polimorfonucleares (neutrófilos), acompanhada por vasculite e/ou inflamação da camada subcutânea de tecido

adiposo (paniculite). Também está associada com o aumento dos níveis de citocinas (SCOLLARD et al., 2006).

2.1.3.1. Manifestações sistêmicas

O bacilo *M. leprae* produz uma infecção crônica em seres humanos que afeta os nervos periféricos e principalmente os da pele, mas também pode afetar sítios como os olhos, as mucosas, o sistema reticulo-endotelial, os ossos, rins e testículos, dentre outros, produzindo um espectro de fenótipos clínicos, como representado na Figura 1 (WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

Figura 1- (A) Paciente portador de hanseníase na forma virchowiana, apresentando deformidade de extremidades. (B) Madarose total e nariz em sela em paciente com a forma tuberculoide da doença.

A inflamação perineural é a marca histopatológica da lepra e essa localização pode refletir uma rota vascular de entrada de *M. leprae* em nervos. Uma vez no interior destes, o *M. leprae* é ingerido pelas células de Schwann, com vasta gama de consequências, sendo que a atrofia axonal pode ocorrer mais cedo nesse processo. Em última análise, os nervos afetados se submetem à desmielinização segmentar, podendo causar dor e comprometimento motor e sensorial (SCOLLAR; TRUMAN; EBENEZER, 2015).

A Mononeurite é a apresentação mais comum da lepra e os nervos dos membros superiores são mais afetados, sendo o ulnar, mediano, auricular posterior, radial superficial, fibular comum, superficial e tibial posterior, os mais frequentemente acometidos (NASCIMENTO, 2013). O acometimento de pares cranianos na hanseníase não parece ser tão rara (GOPINATH; THAPPA; JAISHANKAR, 2004).

As lesões cutâneas apresentam diminuição progressiva da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, podendo ser elevadas, eritematosas (NERY et al., 2013). Podem ser hipocrômicas, com alopecia e anidrose, ou ainda ulceradas em áreas de compressão (RIDLEY; JOPLING, 1966). Na presença de disseminação cutânea das lesões, os pacientes podem apresentar sinais inespecíficos, como entorpecimento, febre e perda de peso (EICHELMANN et al., 2013). Além do envolvimento cutâneo e neural, outras manifestações, incluindo as reumatológicas também são frequentes na lepra; embora, muitas vezes, passem despercebidas (PRASAD et al., 2013).

No sistema respiratório, as vias aéreas superiores costumam ser acometidas (nariz, faringe, laringe, epiglote, traqueia), poupando os pulmões,

enquanto que no sistema cardiovascular, as arritmias, a hipertrofia ventricular e as alterações eletrocardiográficas são relatadas com maior frequência em pacientes MB do que nos PB (KLIOZE; RAMOS-CARO, 2000).

O envolvimento dos rins é, geralmente, devido à reação do tipo 2 ou amiloidose secundária, porque o *M. leprae* raramente afeta o parênquima renal. Já no sistema endócrino, há incidência de até 90% de envolvimento testicular, resultando em orquite (KLIOZE; RAMOS-CARO, 2000).

2.1.3.2. Manifestações oculares

2.1.3.2.1. Mecanismos de comprometimento ocular

Sinais e sintomas oculares em lepra podem ser causados por quatro mecanismos: 1) infecção bacteriana direta (ceratite, esclerite e uveíte); 2) o envolvimento do nervo trigêmeo e facial; 3) reações reversíveis imunes (hipoestesia corneana, paralisia do nervo, ceratite pontilhada superficial, episclerite/esclerite, iridociclite e 4) eritema nodoso (FFYTCH, 1981).

2.1.3.2.2. Exposição e anestesia

O envolvimento do nervo facial ocorre no final da doença, com evolução em média de 12,1 anos. Os ramos zigomáticos desse nervo são os mais afetados. Hipostesia e anestesia são mais frequentemente observadas nas divisões superiores do nervo (REICHART; SRISUWAN; METAH, 1982).

A lesão do nervo facial leva, principalmente, à diminuição da força muscular orbicular e secura ocular. A lesão do ramo zigomático produz paralisia e

lagofthalmia, com ou sem ectrópio. A lesão do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, principalmente, provoca diminuição da sensibilidade do nariz e da córnea. Essas alterações predispõem a ceratite, úlceras, infecções e cegueira (Figura 2) (GOPINATH; THAPPA; JAISHANKAR, 2004; LOW, 2006).

Figura 2- Paciente portador de hanseníase na forma Virchowiana, apresentando opacidade total da córnea direita e triquíase.

2.1.3.2.3. Lagoftalmo

O lagoftalmo representa o fechamento incompleto das pálpebras (Figura 3), de origem variada, comum na hanseníase (KHANDPUR; ROBERTSON; RAO, 2009). Este decorre do dano ao VII par craniano (facial), afetando particularmente os ramos occipitotemporal e zigomático, produzindo paralisia seletiva no músculo orbicular, onde as fibras mais superficiais dos músculos são as mais

comprometidas (DANIEL, 1998; DASTUR, 1966). A invasão bacilar dos músculos superficiais da face também pode contribuir para a perda do tônus, resultando em lagoftalmo com limitação do fechamento das pálpebras e ressecamento da córnea e conjuntiva, tornando-as mais susceptíveis aos traumatismos e à infecção secundária (COHEN, 2009).

Figura 3- Paciente portador de hanseníase na forma virchowiana, apresentando lagoftalmo e opacidade parcial da córnea à esquerda.

É de suma importância identificar com precocidade esta condição e tratá-lo prontamente, uma vez que este pode levar a danos graves e permanentes ao indivíduo, incluindo incapacidades funcionais variadas, como a cegueira, por exemplo (LOW, 2006).

O fechamento palpebral adequado e o reflexo de piscar normal são essenciais para a manutenção do filme lacrimal estável e da superfície corneana saudável (OWENS; PHILLIPS, 2001). Em particular, o lagoftalmo em pacientes com hanseníase provoca ceratite de exposição, além de ressecamento da córnea e conjuntiva (SINGHI; KACCHAWA; GHIYA, 2002), que podem progredir para a cegueira e desfiguração (AHN ET AL., 2016).

A verdadeira magnitude da morbidade ocular como consequência deste ainda é desconhecida, uma vez que as complicações oculares podem ocorrer de forma independente, tanto devido ao envolvimento do quinto (trigeminal) nervo quanto à infecção secundária (KHANDPUR; ROBERTSON; RAO, 2009). Muitas dessas complicações podem ser completamente prevenidas ou tratadas com êxito, seja pelo uso de lubrificantes, injeção de toxina botulínica, tarsorrafia temporária, inserção de peso de ouro, como por meio de procedimentos cirúrgicos, que também podem ajudar (AN; GUO, 2015; COURTRIGHT et al., 2001; PFALTZGRAFF, 1996).

2.1.4. Diagnóstico

O Ministério da Saúde define como caso de hanseníase para tratamento, quando se detecta um ou mais dos seguintes achados: lesão de pele com alteração de sensibilidade, espessamento de tronco nervoso ou baciloscopia positiva na pele (BRASIL, 2005).

Nenhum teste de laboratório, por si só, é considerado suficiente para diagnosticar a hanseníase. Os dados clínicos complementados por técnicas semiológicas, tais como avaliação da sensibilidade da pele e histamina, ou teste

de pilocarpina, normalmente concluem o diagnóstico (EICHELMANN et al., 2013). As provas de histamina e pilocarpina são úteis no diagnóstico diferencial da hanseníase, ou em áreas suspeitas, quando a pesquisa da sensibilidade é difícil ou duvidosa, como em crianças e simuladores, por exemplo. É útil para se definir o local de coleta de material para os exames baciloscópico e histopatológico (BRAGA et al., 1999).

Na prova da histamina, escarifica-se a pele, sobre a qual se deposita uma pequena gota de cloridrato de histamina. Essa substância, agindo nos ramículos nervosos, provoca vasodilatação, aparecendo, na pele não comprometida, a tríplice reação de Lewis, composta de pápula, eritema primário e eritema reflexo. A ausência do eritema reflexo demonstra que há lesão na vasa *nervosum*, com a presença da neuropatia, característica da doença (BRAGA et al., 1999).

O teste da pilocarpina é realizado com a injeção intradérmica de pilocarpina em pele previamente tingida por tintura de iodo. Após injetar a substância, polvilha-se o local com amido. Uma vez ocorrida a vasodilatação, o suor servirá de veículo, corando-se pelo iodo e reagindo com o amido; formando, assim, um pontilhado azulado sobre cada poro (BRAGA et al., 1999).

Em caso de dúvida, a reação intradérmica Mitsuda, baciloscopia e histopatologia, muitas vezes, tornam possível confirmar o diagnóstico de hanseníase e classificar sua forma clínica (LASTÓRIA; PUTINATTI; DIÓRIO, 2006).

A reação de Mitsuda é um teste de aplicação intradérmica e leitura tardia, por volta do 28º dia. Baseia-se numa reação imunológica tardia, do tipo celular, de

alta especificidade para o *M. Leprae*, sendo utilizado para classificação da doença e na definição do prognóstico, mas não para diagnóstico (LOBATO et al., 2011).

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico; é de fácil execução e baixo custo. Colhe-se o material a ser examinado (raspado de tecido dérmico) nos lóbulos das orelhas direita e esquerda, cotovelos direito e esquerdo e em lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de ZN e apresenta-se o resultado sob a forma de índice baciloscópio (IB), numa escala que vai de 0 a 6±. A baciloscopia mostra-se negativa (IB=0) nas formas tuberculoide e indeterminada, fortemente positiva na forma virchowiana e revela resultado variável na forma dimorfa (LASTÓRIA; PUTINATTI; DIÓRIO, 2006).

Outros exames podem ser necessários, como o exame histopatológico da pele nos casos em que há dúvidas diagnósticas ou na classificação; indica-se a biópsia do nervo em casos especiais, para o diagnóstico diferencial com outras neuropatias (SHAMSI et al., 2007).

O "padrão ouro" para o diagnóstico de lepra é a biópsia de uma amostra de pele de espessura total obtida a partir da margem de avanço de uma lesão ativa, fixada em formalina tamponada neutra, embebida em parafina e examinada por um patologista (SCOLLARD et al., 2006).

A identificação do *M. leprae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido estudada em centros de pesquisa, mas não é realizada rotineiramente. Esse método tem especificidade de 100% e sensibilidade de 34 a 80% em pacientes PB e >90% em pacientes MB. Portanto, a PCR pode fornecer excelente complemento para o diagnóstico clínico e histopatológico de lepra (KUMAR, 2015).

Os exames de ultrassonografia e ressonância magnética foram recentemente utilizados em todo o mundo para se detectarem mudanças estruturais nos nervos periféricos, sendo o primeiro de baixo custo, facilmente disponível, menos demorado e pode ser empregado para seguir o nervo periférico ao longo do seu curso superficial (RAO; JAIN, 2013).

Algumas citocinas podem ser úteis no diagnóstico precoce da reação tipo 1 e tipo 2 da hanseníase e no controle da resposta ao seu tratamento, porém as suas sensibilidades e especificidades necessitam ser determinadas. Entre as citocinas utilizadas, a C-X-C motivo quimiocina 10 e interleucina 6 são elevadas durante a reação do tipo 1, enquanto a interleucina 7 e o derivado de plaquetas da cadeia do factor de crescimento BB representam potenciais marcadores da reação tipo 2 da doença. (STEFANI et al., 2009).

2.1.5. Transmissão

Embora o mecanismo pelo qual o agente patogênico é transmitido seja pouco compreendido, sabe-se que a transmissibilidade do *M. leprae* é elevada. A superlotação e o contato prolongado com pessoas acometidas são conhecidos fatores de risco para a aquisição da doença, o que explica, em parte, o seu caráter socioeconômico e cultural e a sua distribuição global (EICHELMANN et al., 2013).

A principal via de transmissão é a mucosa nasal. Menos comumente esta também pode ocorrer pelo contato com as lesões de pele, além de outras vias, tais como: sangue, transmissão vertical, leite materno e picadas de insetos que também já foram descritas (LASTÓRIA et al., 2014b). Fatores genéticos e

intrínsecos do indivíduo também teriam papel relevante na susceptibilidade e transmissão da doença (ALI et al., 2006). A quimioprevenção com dose única de rifampicina é eficaz na redução do risco de desenvolvimento de lepra, embora o efeito de proteção pareça ser menor nos contatos próximos (SMITH; AERTS, 2014).

2.1.6. Tratamento

O tratamento da hanseníase mudou nas últimas três décadas, sendo o principal objetivo aumentar a taxa de cura e o controle da doença. Nesse sentido, a monoterapia com dapsona foi substituída pela poliquimioterapia, com múltiplos fármacos (composta por dapsona, clofazimina e rifampicina) (GAUTAM, 2009; BRASIL, 2003). Desde a sua introdução, a poliquimioterapia tem sido uma ferramenta importante na eliminação da hanseníase; não só ajudou a reduzir a duração do tratamento como também tem sido útil em problemas relacionados com a resistência à dapsona e com as recaídas, que eram frequentes e, muitas vezes, de difícil manejo (JI, 1998; MEIMA, 2004; VISSCHEDIJK et al., 2000).

A OMS fornece o tratamento desde 1995 para os hansenianos, livre de custos, e recomenda para adultos o seguinte esquema: rifampicina (600 mg/mês), dapsona (100mg/dia) e clofazimina (300mg/mês e 50mg/dia) durante um ano para MB; e rifampicina (600mg/mês) e dapsona (100mg/dia) para PB por seis meses (BRASIL, 2013).

Tem havido renovado esforço para se encontrarem regimes que possam encurtar a duração da terapêutica e melhorar a adesão; mas, simultaneamente, visando manter as vantagens terapêuticas de regimes anteriores (SEHGAL;

SARDANA; DOGRA, 2008). Os corticosteroides são comumente utilizados para tratar danos nos nervos, promovidos pela lepra, no entanto o seu emprego não parece ser eficaz na prevenção e reversão do dano neural, sendo seu uso restrito ao controle das reações inflamatórias agudas, sem impacto a longo prazo no curso da doença (CAPADIA et al., 2010).

2.1.7. Aspectos genéticos

Evidências produzidas ao longo de décadas de intensa pesquisa sustentam a hipótese de que os fenótipos da hanseníase são, em grande parte, dependente das características genéticas do hospedeiro, o que se observou em estudos de agregação familiar, gêmeos e análise de segregação complexa (SAUER et al, 2016).

A ligação e análise de associação foram aplicadas pela primeira vez para a investigação de genes candidatos e regiões cromossômicas e, recentemente, as varreduras de todo o genoma revelaram vários antígenos leucocitários humanos (HLA) e variantes genéticas não-HLA como fatores de risco para os fenótipos da doença. Outros estudos têm demonstrado que o gene PARK2/PACRG localizado no cromossomo 6q25-q27 está associado à susceptibilidade global das populações humanas para o *M. Leprae* (ALI et al., 2006). Além disso, a NRAMP1 (Natural resistance associated macrophage protein 1) localizado no cromossomo 2q35 pode estar associada a diferentes tipos de lepra (SAUER et al, 2016). Técnicas moleculares poderão, no futuro, ajudar na detecção rápida de casos, até mesmo antes do aparecimento dos sinais e sintomas clínicos (SCOLLARD et al., 2006).

2.2. Cinemática palpebral

2.2.1 Conceito do piscar

O movimento rápido de abertura e fechamento da pálpebra é conhecido como o ato de piscar (EVINGER; MANNING; SIBONY, 1991). Os primeiros movimentos do piscar espontâneo são detectados por ultrassonografia em fetos entre 33 e 43 semanas de idade gestacional, com taxa de 0,10 piscadelas/min (6,2 movimentos por hora) (CRUZ et al., 2011).

Importante lembrar que é clara a distinção entre o reflexo de piscar e os movimentos das pálpebras, sendo que estes últimos acompanham as mudanças no olhar vertical e sacádico, como determinado por sua cinemática e suas bases neurais (SCHADE POWERS; COBURN-LITVAK; EVINGER, 2010). Em todos os tipos de movimentos da pálpebra, dois músculos esqueléticos estão envolvidos: o levantador da pálpebra superior (LPS) e o músculo orbicular dos olhos (MOO), e dois músculos lisos: o tarsal superior ou músculo de Müller e o tarsal inferior. Estes interrelacionam-se, de forma sinérgica ou antagônica, nas diferentes fases do piscar espontâneo (VANDERWERF et al, 2003).

Anatomicamente, o VII par craniano inervaria o MOO, enquanto o complexo do oculomotor inervaria o LPS, e piscando, eles agem de forma antagônica (VANDERWERF et al., 2003). Embora o MOO seja uma estrutura contínua, ele é geralmente dividido em relação ao rebordo orbitário em porção orbitária e porção palpebral, sendo esta última móvel e que, por sua vez, é subdividida em relação às estruturas subjacentes em: pré-tarsal e pré-septal (LANDER; WIRTSCHAFTER; MCLOON, 1996). Essa divisão é justificável, já que

essas regiões exercem diferentes papéis na expressão facial, fechamento palpebral, piscar e função do sistema lacrimal. O MOO orbitário faz um trajeto elíptico em torno da região orbitária, espalhando-se em direção às regiões frontal, temporal, zigomática e maxilar, desempenhando papel auxiliar no piscar forçado, na proteção à luz e acomodação excessiva (PAULA, 2009). As miofibras da região pré-tarsal são mais curtas que as da pré-septal, o que pode ter importante papel na fisiologia dos movimentos palpebrais (LANDER; WIRTSCHAFTER; McLOON, 1996). Um exemplo: o movimento de piscar espontâneo é exercido principalmente pela porção pré-tarsal do MOO, enquanto que a porção orbital desempenha apenas papel acessório na oclusão forçada (GORDON, 1951).

O LPS insere-se na borda anterior do tarso através de uma bainha de fibras colágenas, mais apropriadamente chamada de aponeurose, exercendo a função de levantar a pálpebra superior, durante a abertura dos olhos (KUWABARA; COGAN; JOHNSON, 1975).

O músculo de Müller ou tarsal superior possui ação antagonista ao MOO. É um pequeno e fino músculo liso, involuntário, de inervação simpática, que se origina no nível do fórnice conjuntival superior e se insere na margem superior do tarso superior. Sua função é levantar 2 a 3 mm a pálpebra superior em condições fisiológicas (BEARD, 1985). Possui apenas 10 mm de comprimento e se situa abaixo da aponeurose do LPS. Apresenta estreita relação com este músculo, principalmente na sua origem, onde se podem notar fibras lisas entrelaçadas com as fibras estriadas do LPS (BERKE; WADSWORTH, 1955).

2.2.2 Importância do piscar

As pálpebras constituem um dos mais importantes elementos de proteção do olho (OUSLER et al., 2008). Os cílios estão situados na borda das pálpebras e são associados ao plexo nervoso sensitivo, com limiar de ativação muito baixo, capaz de desencadear rapidamente um reflexo protetor (McGOWAN; LAWRENSON; RUSKELL, 1994).

O piscar é responsável pela distribuição do filme lacrimal e contribui para manter a integridade da superfície ocular, contribuindo para a homeostase da umidade na superfície do olho (PALAKURU; WANG; AQUAVELLA, 2007). Favorece, ainda, a drenagem da lágrima e excreção de lípideos das glândulas meibomianas, além da propagação destes ao longo da película pré-corneal (FREUDENTHALER et al., 2003), fato este determinante para a qualidade óptica e para o conforto visual dos indivíduos (MONTES-MICO, 2007). Outra função importante do movimento de piscar é a drenagem lacrimal, pois no fechamento das pálpebras ocorre contração do MOO e, conseqüentemente, compressão das estruturas por ele envolvidas, canalículo e saco lacrimal, empurrando a lágrima através do sistema de drenagem. Com a abertura das pálpebras, ocorre expansão do saco lacrimal, criando um mecanismo de vácuo que suga a lágrima contida no olho (PAVLIDIS et al., 2005). A ausência ou diminuição na taxa de intermitência pode levar à rotura do filme lacrimal e causar desconforto como: cansaço visual, sensação de ardor, lacrimejamento excessivo, vontade de manter os olhos fechados, além de dor, ceratite, alterações visuais e redução da capacidade visual (SCHAEFER et al., 2009).

2.2.3 Classificação do piscar

O piscar é dito completo, quando a pálpebra é fechada totalmente e oculta dentro o globo ocular. Por outro lado, este é considerado incompleto, quando o fechamento das pálpebras é parcial, permitindo a visualização de parte do olho (SCHAEFER et al., 2009).

Os seres humanos apresentam dois tipos gerais de piscar: voluntário e involuntário, sendo que este último é dividido em espontâneo e reflexo, com características bem distintas entre eles em relação à amplitude e duração (PLAINIS; MURRAY; CARDEN, 2006). O piscar voluntário envolve a porção orbital do MOO de forma bilateral, com amplitude e duração maior do que o piscar espontâneo, sendo que este último é a forma mais comum e apresenta caráter regular e simétrico, ocorrendo sem qualquer estímulo externo ou voluntário por parte do indivíduo (KIRKWOOD, 2006). Já o piscar reflexo é um fenômeno involuntário, generalizado em mamíferos e reflete uma resposta rápida a estímulos externos, de curta duração (PLAINIS; MURRAY; CARDEN, 2006).

2.2.4 Características do piscar em indivíduos normais

A frequência do piscar pode ser medida em número de movimentos por minuto, ou pela análise dos intervalos de tempo entre duas piscadelas consecutivas (interblinks) (PAULA, 2009).

Tipicamente, em condições normais, as pessoas apresentam taxa do piscar de 10 a 20 vezes por minuto, dependendo da sua atividade mental, em dado momento, podendo variar bastante de acordo com a atividade que o indivíduo esteja exercendo (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010). Enquanto o piscar

involuntário ocorre, em média, aproximadamente 15 vezes/min, sendo o reflexivo evocado por um estímulo externo, o piscar voluntário é realizado pela decisão consciente do indivíduo em piscar (SCHICATANO et al., 2002). Os piscares espontâneos e reflexos podem ser matematicamente descritos e analisados em duas fases distintas: a primeira, chamada de fase de fechamento ou fase descendente, ou simplesmente “down-phase” e a segunda, denominada de fase de abertura, fase ascendente ou “up-phase (CRUZ et al., 2011).

Essas fases ocorrem de maneira consecutiva, intercaladas uma com a outra, de forma cíclica e obedecendo determinado padrão individual e com grande variabilidade entre os indivíduos (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010). A fase de fechamento tem início no momento de descida rápida da pálpebra até que ocorra o movimento de abertura, que se inicia com a inibição do LPS, que precede a explosão de contração do MOO. Inibição esta que sobrevive à contração do orbicular, o que significa que, durante curto período de tempo, ao final da fase de fechamento, ambos os músculos estão inativos (CRUZ et al., 2011).

Na fase de fechamento, uma força passiva é produzida pela liberação dos ligamentos da pálpebra superior somada à força ativa produzida pela contração do MOO, responsável pela velocidade de oclusão da fenda. Essa excursão palpebral é chamada de amplitude e finaliza com o início da fase de abertura. (MALBOUISSON et al., 2010).

A fase de abertura caracteriza-se pelo movimento de abertura da fenda, uma vez que o movimento da pálpebra para baixo cessa, o MOO retoma sua atividade tônica e a contração do LPS eleva a pálpebra, devido à força ativa gerada pela

contração muscular deste último, conforme demonstrado na Figura 4 (CRUZ et al., 2011).

Figura 4- Demonstração da ação das forças ativas e passivas, tarso e ligamentos, envolvidas no piscar. 1) Representa a velocidade máxima de fechamento palpebral e 3 a velocidade máxima de abertura. 2) Representa a amplitude do movimento do piscar. MLPS- Músculo levantador da pálpebra superior; MOO- músculo orbicular do olho; EP- Efeito passivo representativo do movimento do tarso e dos ligamentos palpebrais. (Fonte: CRUZ et al., 2011).

A determinação da relação entre a amplitude e velocidade máxima do piscar, também conhecida como sequência principal ou “*main sequence*” (MS), é amplamente aceita como importante parâmetro para a caracterização do controle neural dos movimentos oculares. Os reflexos voluntário e espontâneo do piscar

exibem um MS em que a velocidade máxima palpebral aumenta uniformemente com a amplitude do piscar (VANDERWERF et al., 2003). A MS é, normalmente, indicada pela inclinação (slope) de uma linha de regressão linear simples entre a amplitude da fase de fechamento da pálpebra e o seu pico máximo de velocidade, no piscar espontâneo, e quantificar esta inclinação é relevante, uma vez que se sabe que esta é indicativo da atividade do neurônio motor do MOO (GARCIA et al., 2013).

Em seres humanos, os movimentos dos olhos acompanham o piscar, tanto no tipo voluntário quanto no espontâneo, sendo que estes movimentos não têm origem mecânica e ocorrem, provavelmente, devido à cocontração dos músculos extraoculares (EVINGER; MANNING; SIBONY, 1991) .

Foi demonstrado que o globo ocular não só faz um ligeiro deslocamento de 1-2 mm de volta para a órbita, mas também executa um movimento horizontal, outro vertical e de rotação e torção. Esses movimentos dependem da posição inicial do olhar, sendo que a rotação do olho na posição primária do olhar normalmente é dirigida nasalmente e inferiormente, no entanto até que ponto os músculos extraoculares contribuem para este combinado de translação e o movimento de rotação durante a piscar, ainda não é conhecido (BOUR et al., 2002).

2.2.4.1 Controle neuronal

A ativação recíproca dos músculos durante o piscar voluntário é controlado por áreas corticais na convexidade do lobo frontal (ESTEBAN; TRABA; PRIETO, 2004), porém como sugerido por estudos neurorradiológicos e neurofisiológicos

em seres humanos saudáveis, outras áreas podem desempenhar um papel no controle voluntário do piscar como a região frontal mesial e em particular a zona do motor suplementar (BOLOGNA et al., 2009). A estimulação elétrica do nervo supraorbital provoca dois componentes no MOO, conhecido como piscar reflexo: uma resposta ipsilateral oligosináptica precoce (R1) e uma resposta bilateral polissináptica tardia (R2) (BOUR; ARAMIDEH; DE VISSER, 2000).

2.2.4.2 Mecanismo de supressão

O mundo visual é interrompido pelo piscar dos olhos a cada poucos segundos (VANDERWERF et al., 2003). Se assumir-se que 400 ms é perdido por piscar, o tempo de perda equivaleria a 6 s min⁻¹ ou 10% do tempo total de visualização, no entanto raramente se nota essa interrupção, porque além de bloquear fisicamente a informação visual, o piscar aciona a supressão ativa da ingestão de informação 50 ms antes deste ter sido iniciado (CARDONA et al., 2011). Conhecido como supressão, esse efeito é de suma importância para se evitar a perda crítica de conteúdo, com fluxo ininterrupto de informação visual por meio da regulação correta da temporização do piscar (ROBLETO; POULOS; THOMPSON, 2004). Estudo recente revelou, com neuroimagens, que os córtex pré-frontal e parietal, bem como o córtex visual, apresentavam diminuições nas suas atividades durante o piscar, sugerindo um mecanismo de rebaixamento nessas áreas no momento da oclusão palpebral (NAKANO et al., 2009).

2.2.4.3. Fatores que influenciam o piscar

Fatores intrínsecos, referentes ao próprio indivíduo, e fatores extrínsecos, referentes ao meio ambiente, podem influenciar no piscar (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010; SCHLOTE; KADNER; FREUDENTHALER, 2004).

A atividade piscar espontâneo (APE) de indivíduos normais durante a tarefa de leitura pode ser dividida em quatro classes de distribuição, quando histogramas são plotados: padrão em "J", padrões simétricos ou normais, irregulares e bimodais. Essas diferentes distribuições são consideradas uma característica individual invariante e, assim, refletem a propriedade intrínseca do processo intermitente, devido à atividade dopaminérgica mesencefálica (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010). Além disso, indivíduos com taxa de intermitência espontânea idêntica podem apresentar diferentes distribuições de intervalo de tempo entre as piscadas consecutivas (GARCIA et al., 2011).

Não são observados movimentos estereotipados no piscar espontâneo, existindo variabilidade interindividual considerável; não se sabendo, por exemplo, por que alguns indivíduos exibem pequena faixa de amplitude desses movimentos, podendo isso ser reflexo de uma característica individual intrínseca relacionada com o processo de atenção envolvido na tarefa visual, ou pode ser o resultado de diferenças nas vias aferentes a partir da superfície ocular (CARDONA et al., 2011).

O efeito de diferentes condições psicológicas, como fatores emocionais, ansiedade e cansaço visual, além de variações do estado cognitivo, como sonolência e alterações da memória influenciam direta ou indiretamente a taxa do piscar, assim como outras desordens médicas, como por exemplo, esquizofrenia,

depressão, síndrome do pânico, abuso de álcool e em especial as patologias oculares (CRUZ et al., 2011). Fatores como luminosidade local, temperatura (SCHELLINI et al., 2005), atividade sexual, correntes de ar (SCHAEFER et al., 2009), idade, uso de anestésicos locais (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010), dentre outros, também exercem influência sobre a taxa do piscar.

2.2.5. Características do piscar em indivíduos hansenianos

A neuropatia é uma das complicações mais frequentes em pacientes com hanseníase, manifestando-se como distúrbios motores e sensitivos e alterações autonômicas (RICHARD; JACOBS, 1999). Danos ao sistema nervoso periférico é particularmente frequente nesses pacientes, estando os nervos trigêmeos e faciais dentre os mais comumente afetados (REICHART; SRISUWAN; METAH, 1982). Também há indícios de neuropatia craniana (ULVI et al., 2004).

O reflexo do piscar (RP) é análogo ao reflexo corneano, que envolve a estimulação do nervo trigeminal através do seu ramo oftálmico (supraorbital), de onde partem as vias aferentes para a ponte, o mesencéfalo e córtex cerebral para fazer conexões finais com o nervo facial (PANDYA, 1975).

O componente R1 é a resposta precoce e atende ipsilateralmente ao estímulo e é anormal em condições patológicas que envolvam o nervo trigeminal e/ou facial (MORA-BRAMBILA et al., 2006). O componente R2 é o ipsilateral (direto) ou resposta contralateral (indireta), mediado pelos núcleos ipsilateral do nervo trigêmeo e ipsicontralateral do nervo facial, este constitui uma via multi ou polisináptica na ponte e no bulbo, auxiliando a determinar se a lesão afeta a via

aferente (nervo trigeminal) ou eferente (nervo facial) do reflexo (MORA-BRAMBILA et al., 2006).

O dano ao VII par craniano (facial) é comum na doença, afetando, particularmente, os ramos occipitotemporal e zigomático, produzindo paralisia seletiva no músculo orbicular, sendo as fibras mais superficiais, as mais comprometidas. Isso acontece em qualquer das formas clínicas da doença, porém é mais comum em associação com lesões tuberculoides da face, especialmente durante reações do tipo I e na forma virchowiana não tratada, de longa duração. A invasão bacilar dos músculos superficiais da face também pode contribuir para a perda do tônus observado na forma MB, resultando em lagoftalmo, com limitação do fechamento das pálpebras (COHEN, 2009).

2.2.6. Métodos de registro

Vários métodos já foram utilizados para capturar o movimento da pálpebra superior, dentre eles os sistemas mecânicos (KENNARD; GLASER, 1964), de cinefotografia de alta velocidade (RIGGS et al., 1987), o *magnetic search-coil* (GRUART et al., 2003; VANDERWERF et al., 2007; GARCIA et al., 2013) e o registro com câmera de vídeo (FALCÃO et al., 2008; FRUEH, HASSAN; MUSCH, 2005; MALBOUISSON et al., 2005). A evolução desses métodos para registrar o piscar refletem os avanços em tecnologias de imagem e *softwares* que surgiram nas últimas décadas (CRUZ et al., 2011; WAMBIER et al., 2015). Tendo o método de *magnetic search-coil*, que mede o deslocamento de uma mola presa a pálpebra superior em um campo eletromagnético, quanto o de vídeo têm suas vantagens, porém precauções são necessárias na concepção e interpretação de

experimentos usando o *magnetic search-coil* (STAHL; VAN ALPHEN; DE ZEEUW, 2000; TRÄISK; BOLZANI; YGGE, 2005). O registro com câmera de vídeo é um método não invasivo, e atualmente é o mais empregado (FREUDENTHALER et al., 2003; SMITH; AERTS, 2016), sendo este o único capaz de registrar o movimento palpebral de maneira bidimensional, ou seja, nos eixos x e y, simultaneamente (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010).

2.3. Filme lacrimal e superfície ocular

2.3.1 Conceitos

Olho seco é a doença mais frequente na prática oftalmológica em todo o mundo, com sinais e sintomas que variam por paciente, mas podem incluir desde irritação ocular, vermelhidão, prurido, fotossensibilidade, visão turva, secreção mucosa até diminuição do menisco ou tempo de rotura. Os sintomas melhoram com o tratamento, mas a condição não é totalmente curável (MARSHALL; ROACH, 2016). É um defeito qualitativo e/ou quantitativo do filme lacrimal e possui etiologia multifatorial envolvendo instabilidade e aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação, com danos potenciais para a superfície ocular (LIN; YIU, 2014). Embora haja grande número de sintomas, eles não são característicos da doença, uma vez que podem estar presentes em outras condições oftalmológicas (ALVES et al., 2014), como pode ser visto a partir da definição, já que os sintomas não possuem especificidade e os danos na superfície ocular podem, na verdade, ser uma complicação tardia, inerente à outra afecção (POTVIN; MAKARI; RAPUANO, 2015).

A lágrima é uma estrutura composta por três camadas, uma camada lipídica, uma aquosa e uma protéica. A mais externa, ou lipídica, está em contato com o meio exterior, auxiliando na lubrificação e evitando a evaporação da camada situada abaixo dela, chamada de aquosa. Esta é a mais abundante e se localiza entre a primeira e a terceira camada, a protéica, que se localiza mais internamente e é composta de mucinas que ficam aderidas sobre a superfície do epitélio da córnea e conjuntiva. Todas têm papel importante na manutenção da hidratação da superfície ocular e na estabilização da película lacrimal (KOSHY et al., 2001).

O filme lacrimal impede a secagem da superfície ocular e a mantém lisa e regular, proporcionando uma refração de alta qualidade óptica, sendo uma estrutura dinâmica e inerentemente instável, reformada durante cada piscar e caso este esteja impedido ou alterado, afina-se e quebra-se de maneira aleatória (TSUBOTA, 1998). Entre suas diversas causas são incluídas as desordens das pálpebras, que levam à distribuição inadequada da lágrima com formação de pontos secos e abrasões (FREITAS; SATO; SOUZA, 2002).

A taxa do piscar espontâneo dos olhos (TPEO) desempenha papel importante na manutenção da integridade da superfície ocular, contribuindo para a homeostase da humidade da superfície do olho, favorecendo a drenagem das lágrimas, a excreção de lipídios das glândulas meibomianas e a propagação de desse lipídios através da película pré-corneal (TSUBOTA, 1998).

2.3.2 Exames complementares

Como resultado da complexidade da doença, não existe, atualmente, nenhum teste ou um conjunto de ensaios considerados "padrão ouro" para o diagnóstico do olho seco e sua monitorização (POTVIN; MAKARI; RAPUANO, 2015).

A mensuração da produção lacrimal pelo teste de Schirmer (TS) é considerada a variável mais importante na avaliação da doença (TSUBOTA; NAKAMORI, 1995), e embora ele não seja imprescindível para confirmar o diagnóstico de olho seco, na presença de sinais característicos, como menisco lacrimal escasso ou ausente, detritos no filme lacrimal pré-corneal, erosões puntatas superficiais na metade inferior da córnea e/ou ceratite filamentar; na ausência destes, é um teste clínico prático, rápido e objetivo, capaz de ajudar no diagnóstico (CLINCH et al., 1983).

O TS sem anestesia ou Schirmer I é um teste bem padronizado que mede a secreção lacrimal basal com o reflexo trigeminal conjuntival-lacrimal, enquanto o TS basal ou II é realizado com anestesia e mede a secreção lacrimal basal, sendo que as demais variações desse teste não são usadas com frequência (CHO; YAP, 1993). O TS é realizado com papel de filtro milimetrado de 5 mm de largura e 35 mm de comprimento. Este é dobrado a 5 mm da extremidade e colocado na junção dos dois terços médios com o terço lateral da borda palpebral inferior e a leitura do umedecimento do papel é feita após cinco minutos (KORB, 2000).

Resultados de 6 a 15 mm são considerados suspeitos de olho seco e sugerem alteração da superfície ocular, enquanto que os resultados abaixo de 5 mm, seriam confirmatórios e suficientes para fecharem o diagnóstico (CLINCH

et al., 1983). Com os olhos abertos, os resultados desse teste mostram valores significativamente mais elevados quando comparados com os olhos fechados. Isso poderia, provavelmente, ser explicado pela influência da tira durante o reflexo do piscar, logo o teste realizado com os olhos fechados poderia diminuir as variações de umidade, evaporação e lacrimejamento, especialmente o reflexo (SERRUYA; NOGUEIRA; HIDA, 2009).

O TS seria, ainda, um método de avaliação quantitativa da lágrima em pessoas normais, enquanto que o tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) seria um teste qualitativo da mesma (FREUDENTHALER et al., 2003). O TRFL, também conhecido como “*break-up time*” (BUT), introduzido por Norn, continua a ser o teste de diagnóstico mais utilizado para se determinar a instabilidade do filme lacrimal (LIN; YIU, 2014). É realizado instilando-se uma gota de colírio de Fluoresceína a 2% no fundo de saco conjuntival do paciente, sendo observado o tempo transcorrido entre a última piscada e o momento em que surge um ponto de ruptura do filme lacrimal (ALVES et al., 2014). O tempo de ruptura da lágrima também pode ser medido de forma não invasiva, o que envolve a observação de um padrão de grelha iluminada refletida a partir da superfície anterior do olho. Esta também pode ser medida pela topografia da córnea, interferometria, aberrometria, avaliação da acuidade visual funcional e microscopia confocal (LIN; YIU, 2014).

A impregnação da córnea e conjuntiva por corantes como a fluoresceína, o rosa bengala ou a lissamina verde é um procedimento invasivo que permite a avaliação dos danos na superfície ocular por incutir na superfície ocular um agente pigmentante aderente. A avaliação dessa coloração era altamente

subjetiva, porém com o advento de gráficos como o de Oxford e de Van Bijsterveld, além do sistema de classificação de Clek, pode-se avaliar de maneira mais consistente e reprodutível, o grau da impregnação do olho (BRON; EVANS; SMITH, 2003). Sem o uso de anestesia tópica, para se evitarem resultados falso-positivos, é instilado no fórnice inferior do paciente uma gota de colírio de lissamina verde, e é solicitado ao paciente que pisque, observando-se o padrão de coloração, tanto da região central, quanto das conjuntivas temporal e nasal (ALVES et al., 2014).

3. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

- Analisar a taxa, amplitude e velocidade máxima do piscar espontâneo;
- Relacionar a medida da cinemática do piscar espontâneo com a avaliação clínica da função do músculo orbicular;
- Verificar a associação entre a sensibilidade corneana e a cinemática do piscar espontâneo;
- Analisar a interação entre cinemática do piscar espontâneo, película lacrimal e superfície ocular.

4. Casuística e Métodos

4.1 Populações de estudo

Foram considerados potencialmente elegíveis para o estudo todos os pacientes portadores de hanseníase dentro e fora do registro ativo, em São Luís, Maranhão, durante o mês de agosto de 2014.

Foi realizado estudo transversal e descritivo no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUPD-UFMA).

4.2 Aspectos éticos

Obedecendo aos preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, e de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPD-UFMA, sob o Protocolo nº 00184/09 (Anexo A). Todos os pacientes ou os seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram devidamente informados de que poderiam desistir de participar do estudo em qualquer momento, sem que isto implicasse em quaisquer prejuízos para eles (Apêndice).

Os critérios de exclusão foram: cirurgias palpebrais prévias, uso de toxina botulínica periocular, presença de blefaroespasma ou constatação de qualquer alteração que pudesse influenciar na dinâmica palpebral, cegueira bilateral ou baixa severa da acuidade visual (AV) em ambos os olhos, segundo a classificação da OMS, pacientes com glaucoma ou pressão intraocular (PIO) elevada no momento do exame, e aqueles em uso de quaisquer colírios, incluindo os lubrificantes.

Foram recrutados 90 pacientes portadores de hanseníase, sendo que apenas 68 compareceram para o exame. Por não preenchimento dos critérios de inclusão ou perda de dados relevantes para análise, 56 pacientes permaneceram no estudo. Desses 56, 39 (69,6%) eram do sexo masculino, com idades variando de 17 a 86 anos, com média de 55,96 anos $\pm$ 16,63 desvio padrão (dp). De acordo com a cor da pele, 26 (46,4%) se declararam negros, 16 (28,55%) pardos e 14 (25%) brancos. A maioria, cerca de 40 (71,4%), apresentava a forma MB da doença e 41 (73,2%) estavam fora do registro ativo da Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão.

4.3 Método

4.3.1 Anamnese

Após assinatura do TCLE, o paciente foi submetido a um interrogatório dirigido sobre os principais sinais e sintomas relacionados ao aparelho visual e sobre o uso de corticosteroides, com anotação dos resultados em espaços específicos para cada exame e/ou alteração na ficha protocolar (Anexo B).

4.3.2 Exame oftalmológico

O exame oftalmológico foi realizado sempre pelo mesmo examinador, obedecendo a um protocolo pré-determinado pelos autores, baseado no Manual de Condutas para Alterações Oculares em Hanseníase de 2003 (BRASIL, 2003). Este consistiu de acuidade visual, tonometria, biomicroscopia da córnea, conjuntiva e margem palpebral, avaliação da produção e estabilidade da lágrima,

da sensibilidade corneana, da força do MOO e do posicionamento da pálpebra superior.

4.3.2.1. Acuidade visual, biomicroscopia e tonometria

A AV foi medida por meio da tabela de *Snellen* de um projetor de optótipos, colocado à distância de seis metros do paciente, registrando-se com correção, quando era o caso, e classificando-a em quatro subgrupos: $AV \geq 0,3$ (visão satisfatória), $AV < 0,3$ e $AV \geq 0,1$ (deficiência visual moderada), $AV < 0,1$ e $AV \geq 0,05$ (deficiência visual grave) e $AV < 0,05$ (cegueira). Os pacientes pertencentes aos dois últimos grupos não davam sequência ao protocolo de exame.

A biomicroscopia foi realizada com lâmpada de fenda Marca Topcon (Tokyo Optical Co. Ltd, Tokyo, Japan) para avaliar pálpebras, conjuntiva, córnea, íris, esclera e cristalino, além do menisco lacrimal. A tonometria foi realizada com tonômetro de aplanção de Goldmann da Haag-Streit (Haag-Streit Holding AG, Bern, Germany), pelo método de aplanção, sob anestesia tópica com colírio de proximetacaína a 0,5%, medida em milímetro de mercúrio (mmHg) e considerada elevada quando acima de 20 mmHg e baixa quando inferior a 8 mmHg.

4.3.2.2 Avaliação da produção e estabilidade da lágrima

A produção lacrimal foi examinada por meio do TS II com papel de filtro milimetrado (Whatman 41) de 5 mm de largura e 35 mm de comprimento da Ophthalmos®. O papel era dobrado a 5 mm da extremidade e colocado no terço lateral da borda palpebral inferior (Figura 5). No olho testado era previamente instilado colírio anestésico, o paciente permanecia com os olhos fechados e a

leitura do umedecimento do papel era feita após cinco minutos. Para efeitos de análise dos dados, uma medida igual ou acima de 10 mm foi considerada normal e inferior a 10 mm alterada, sugerindo deficiência quantitativa lacrimal. Valores abaixo de 5 mm foram considerados como olho seco severo.

Figura 5- (A) Teste de Schirmer realizado em paciente hanseniano. Observa-se à direita as tiras de papel de filtro milimetrado; (B) Antes e (C) Após a realização do exame.

O TRFL, ou “*break-up time*” foi obtido após instilação de 5 µl de Fluoresceína a 2% (Allergan Inc, Irvine, Califórnia), sendo observado pelo examinador, após a aproximação de um foco de luz azul de cobalto da lâmpada de fenda. Após o indivíduo piscar três vezes consecutivas e manter a abertura palpebral sem ocluí-la, era anotado em segundos o tempo transcorrido desde a última piscada até o momento em que o primeiro ponto de ruptura do filme lacrimal aparecia.

Todas as medições foram realizadas pelo mesmo investigador, sob condições de ensaio semelhantes e à temperatura ambiente. Os TRFL iguais ou menores que 9 segundos foram julgados alterados, considerando-se como normais, valores iguais ou acima de 10 segundos.

O padrão de coloração da superfície ocular com a lissamina verde foi observado, tanto na córnea quanto nas conjuntivas temporal, nasal e central. Esse exame foi realizado com instilação de 10 µl do corante a 1% (Ophthalmos S/A, São Paulo, Brazil), no fórnice inferior de cada paciente e solicitado para que o mesmo piscasse, sem o uso de anestesia tópica, para se evitarem resultados falso-positivos. Para interpretação do resultado, foi utilizada a escala de Bijsterveld, na qual 0 significou ausência de coloração; 1, coloração puntiforme; 2, múltiplos pontos e 3, áreas confluentes, mais extensas (VAN BIJSTERVELD, 1969). Os pacientes cuja pontuação final foi ≥ 3 em um dos olhos, o resultado foi considerado positivo, ou seja, alterado.

4.3.2.3 Teste da sensibilidade corneana

Utilizou-se o filamento do estesiômetro de Cochet-Bonnet (Luneau Ophthalmologie, Paris, França), desenvolvido por Cochet e Bonnet em 1960, para avaliação da sensibilidade corneana, com a haste de náilon do dispositivo no comprimento ≤ 35 mm. A cabeça do participante era imobilizada na lâmpada de fenda comum e o filamento do aparelho de náilon, com 0,12 mm de diâmetro, era encostado na região temporal superior da córnea do mesmo, sem anestesia tópica, enquanto seus olhos se encontravam em posição primária do olhar. Ao invés de medir o comprimento do filamento que provocasse uma resposta

positiva, optou-se, simplesmente, por categorizar a resposta em: imediata, retardada ou ausente, conforme preconiza o Ministério da Saúde no Guia de Prevenção de alterações oculares em hanseníase (VIETH, SALOTTI, PASSEROTTI, 2009).

4.3.2.4 Medida da posição da pálpebra superior

A distância margem reflexo (DMR) consiste da distância do centro da pupila em linha reta e perpendicular a esta até o rebordo palpebral em mm. Esta foi medida por processamento computadorizado de imagens utilizando-se o programa *NIH Image* a partir de fotos obtidas dos pacientes, com o auxílio de uma câmera fotográfica digital, Canon T3 (Canon Inc, Tokyo, Japan). Foi afixada uma régua milimetrada para fins de escala numérica para análise nas imagens (Figura 6).

Figura 6- Medida da medida da distância margem reflexo de paciente hanseniano, utilizando o método de processamento computadorizado de imagens, segundo o programa *NIH image*.

Uma vez definida a distância em *pixels*, partindo de uma medida previamente conhecida, o programa calcula em mm a distância solicitada a partir de uma escala *pixels/mm*.

4.3.2.5 Graduação clínica da função do músculo orbicular

Para se avaliar a função do MOO, era solicitado ao paciente que fizesse uma oclusão voluntária intensa da pálpebra e em seguida, era forçada a abertura da mesma pela mão do examinador, verificando-se a presença do reflexo de Bell e a força necessária para realizar a abertura da fenda palpebral. De acordo com a resistência da abertura, a força do MOO era graduada em: 0, quando não havia nenhuma contração palpebral; 1, quando havia só contração; porém sem movimento palpebral; 2, quando havia oclusão palpebral parcial; 3 na presença de oclusão palpebral completa sem resistência; 4, quando havia oclusão palpebral completa com resistência parcial e 5, quando havia oclusão palpebral completa com resistência máxima, conforme preconiza o Manual de Condutas para Complicações Oculares do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003).

4.3.3. Medida da cinética palpebral

Em uma sala ampla, clara, isolada, com ventilação ambiente, foi empregado um método de imagem por vídeo para a mensuração do piscar espontâneo palpebral. Para a realização do teste, um fio de cobre de 4,85 mm de diâmetro e peso desprezível (*coil*), com um LED (*Ligth-Emitting Diode*), medindo 2x1x1 mm, de cor azul (Figura 8A), era afixado na pele da pálpebra do indivíduo em sua região central, pré-tarsal e a aproximadamente 1 mm da margem

palpebral, com fita de sutura adesiva (Steri-Strip 3M®), sem lhe causar desconforto, de forma que não interferisse na dinâmica palpebral fisiológica do analisado. A cabeça do indivíduo era posicionada confortavelmente em mentoneira adaptada, com apoio para a região frontal, e enquanto o mesmo assistia a um vídeo informativo durante cinco minutos (Figura 7), seus movimentos palpebrais eram gravados.

Figura 7- Arranjo experimental. Paciente posicionado em uma mentoneira, a um metro de distância de uma câmera de alta resolução temporal, em posição primária do olhar. Imediatamente abaixo dessa câmera, um monitor de vídeo foi utilizado para exibição de um filme.

O descolamento do LED azul era rastreado durante o movimento da pálpebra superior por meio de técnicas de processamento de imagens, que

isolaram a cor azul da imagem (Figura 8B). Uma vez detectado, as coordenadas XY, em pixels, do LED (Figura 8C), foram armazenadas e convertidas, posteriormente, para mm usando uma marca de referência colocada na imagem.

Figura 8- (A) Posicionamento do LED nas pálpebras superiores. (B) LED azul detectado por meio de técnicas de processamento de imagens. (C) Coordenadas em pixels registradas com resolução temporal de 120 quadros por segundo.

Quando a pálpebra deslizava sobre a superfície ocular, o sinal do LED era captado e processado por um *software* específico, desenvolvido em Matlab 7.0 (MathWorks, Natick, MA, EUA). O vídeo do movimento da pálpebra superior foi armazenado em formato MPEG (*Moving Picture Experts Group*), 800x350 pixels, 150 dpi (*dot per inch*), sistema de cores RGB (*Red, Green, Blue*), com frequência de 120 quadros por segundo, utilizando-se um microcomputador portátil (Sony Vaio®). Cada quadro do vídeo foi analisado como uma imagem separada. A análise do registro das coordenadas foi realizada por meio de um segundo *software*, que detectou automaticamente os movimentos do piscar espontâneo com base na primeira derivada do sinal.

Figura 9- *Software* desenvolvido para detecção do piscar espontâneo. A tela mostra o registro de 10 segundos do movimento palpebral dos olhos esquerdo (gráfico superior) e direito (gráfico inferior). Cada piscar espontâneo detectado teve sua amplitude (mm) e respectiva velocidade máxima (mm/s) calculadas automaticamente. (Fonte: Laboratório de Oculoplástica da FMRP-USP, cedida pelo pesquisador Denny Garcia).

Após a detecção do início e fim do movimento, foram calculadas a amplitude (mm) e velocidade máxima (mm/s) de cada piscar espontâneo. O *software* permitiu a conferência e eventuais correções nos movimentos detectados (Figura 9). Foram aferidas, ainda, a taxa para os movimentos do piscar espontâneo (piscadelas por minuto) e a efetividade do piscar com a utilização do *software* do Laboratório de Oculoplástica do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

4.4 Análise estatística

Para a análise estatística dos dados, foram utilizados os *softwares* estatísticos JMP 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) e Microcal Origin Pro 9.1 (OriginLab, Northampton, MA, EUA).

Os dados descritos da amostra foram apresentados por média $\pm$ dp e porcentagens. A comparação das variáveis contínuas entre subgrupos foi realizada pelos testes teste t Student e análise de variância (ANOVA) ou Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, dependendo da distribuição dos dados (teste Shapiro-Wilk), neste último caso, utilizando mediana e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste Exato de Fischer e razão de chance (RC). A regressão linear, pelo método dos mínimos quadrados, foi utilizada para ajuste de relações entre amplitude e velocidade máxima. A correlação entre esses valores foi expressa pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). Para todos os testes estatísticos, o intervalo de confiança (IC) foi de 95% e o nível de significância alfa, ou seja, valor de p adotado foi de 0,05 ($p < 0,05$).

5. Resultados

5.1. Simetria do acometimento da musculatura orbicular e da sensibilidade da córnea

Dos 56 pacientes examinados, notou-se significativa associação da simetria interocular, tanto do acometimento do nervo facial, representado pela força do músculo orbicular, segundo a análise clínica, quanto do trigêmeo, relacionado com a sensibilidade da córnea. Desses, 43 apresentaram simetria do acometimento dos dois nervos cranianos (Tabela 1).

Tabela 1 - Associação entre o acometimento interocular da musculatura orbicular e sensibilidade corneana de 56 pacientes hansenianos.

Sensibilidade corneana	Força do músculo orbicular		
	Simétrica	Assimétrica	Total
Simétrica	43	10	53
Assimétrica	1	2	3
Total	44	12	56

Teste de Fischer, $p = 0,10$.

A simetria do acometimento facial foi corroborada pelas medidas da amplitude do piscar e a alta correlação entre estes ($r=0,90$) é evidente (Figura 10).

Figura 10: Correlação interocular da amplitude do piscar em pacientes hansenianos.

Em virtude da alta simetria interocular dos principais parâmetros clínicos do acometimento da hanseníase nos pacientes, optou-se pela análise monocular dos dados.

5.2 Filme lacrimal

5.2.1 Tempo de rotura do filme lacrimal

A Figura 11 mostra a distribuição do TRFL da amostra, com apenas sete (12,5%) dos olhos apresentando TFRL <10 seg e em somente um olho era <5 segs, com a maioria dos pacientes demonstrando valores de 10 a 14 segs.

Figura 11- Distribuição dos tempos de rotura do filme lacrimal (TRFL) dos pacientes hansenianos.

5.2.2. Teste de Schirmer

A distribuição da produção lacrimal avaliada pelo TS está representada na Figura 12, com a maioria apresentando valores superiores a 10 mm.

Figura 12- Distribuição dos valores do teste de Schirmer dos pacientes hansenianos.

5.3. Superfície ocular

5.3.1. Teste da lissamina verde

A Figura 13 apresenta a taxa de positividade do corante da lissamina verde e a distribuição das categorias de sensibilidade corneana. Evidenciou-se sofrimento da superfície ocular em cerca de 14,3% dos olhos.

Figura 13- Taxa de positividade do teste de lissamina verde em pacientes hansenianos à direita.

5.3.2. Sensibilidade corneana

Já em relação às alterações de sensibilidade, essas foram mais prevalentes, com 51,8% dos olhos apresentando algum grau de diminuição da sensibilidade.

Figura 14- Distribuição das categorias de sensibilidade corneana em pacientes hansenianos à direita.

5.4. Posicionamento da pálpebra superior

É interessante observar a presença de ptose na amostra, com 8,9% dos olhos apresentando DMR <2,5 mm. A distribuição das DMRs é mostrada na Figura 15.

Figura 15- Distribuição das distâncias margem-reflexo nos pacientes hansenianos.

5.5. Avaliação clínica da função do orbicular

A distribuição da categorização clínica da força do orbicular está descrita na Figura 16. Nota-se que apenas cinco (8,9%) olhos apresentaram oclusão incompleta da fenda palpebral ou lagoftalmo, sendo que nenhum desses foi classificado como total. A diminuição da contração do orbicular sem lagoftalmo foi verificada em 26 olhos (46,5%), sendo que em nove, cerca de 16,1%, esse déficit foi considerado leve e em 17 indivíduos (30,4%), essa diminuição foi considerada moderada.

A média dos lagoftalmos foi de $2,88 \pm 0,78$ mm, demonstrando magnitude de leve a moderada na amostra avaliada. Apenas um paciente apresentou a oclusão incompleta bilateralmente.

Figura 16- Distribuição da categorização da força do orbicular nos pacientes hansenianos (5 -força normal, 3 e 4- diminuição leve e moderada e 2- lagoftalmo parcial).

5.6. Relação entre o teste de lissamina verde, a sensibilidade corneana e a função do músculo orbicular.

Tabela 2- As associações do teste da lissamina verde com os testes de avaliação da lágrima, com a função do orbicular e com a sensibilidade corneana.

	Teste de Lissamina			p-valor *	RC (IC)
	Positivo	Negativo	Total		
TRFL (seg)					
<10	8	5	13	p<0,0001	-
≥10	0	43	45		
	8	48	56		
Schirmer (seg)					
<10	6	1	7	P<0,0001	0,007 (0,0006 – 0,09)
≥10	2	47	49		
	8	48	56		
MOO					
Força 2 e 3	7	7	14	p<0,0001	0,024 (0,002 – 0,229)
Força 4 e 5	1	41	42		
	8	48	56		
Lagoftalmo					
Presente	3	2	5	P=0,0174	13,8 (1,84 – 103,32)
Ausente	5	46	51		
	8	48	56		
Sensibilidade					
Normal	7	22	29	P=0,0524	0,12 (0,014 – 1,06)
Alterada	1	26	27		
	8	48	56		

TRFL= Tempo de rotura do filme lacrimal; MOO= Músculo orbicular do olho; IC= Intervalo de confiança. RC= Razão de chance. *Teste de Fisher com p<0,005.

Quando os resultados do teste de lissamina verde foram comparados com as demais variáveis, foi observada forte associação da positividade deste teste com o TRFL <10 segundos ($p<0,001$), TS <10 mm ($p<0,0001$) e lagoftalmo ($p=0,0174$).

5.7 Taxa do piscar

Dos 56 olhos analisados, foram obtidos registros do piscar em 54 pacientes. Excluiu-se um paciente com força orbicular normal e outro com força moderadamente alterada. Nesses pacientes não aferidos, os registros não foram confiáveis, em virtude da magnitude da dermatocalase que obliterava o estímulo luminoso utilizado para detecção dos movimentos palpebrais.

A média geral das taxas do piscar foi de $17,0 \pm 2,6$ piscadelas/min. A Figura 17 exemplifica os registros do piscar espontâneo de quatro pacientes hansenianos representativos da amostra, com diferentes graus de força do orbicular.

Figura 17- Registro de 30 segundos do movimento palpebral típicos de quatro pacientes hansenianos com diferentes graus de força do orbicular (F2 a F5).

Quando analisada a taxa do piscar, de acordo com o resultado do teste de Lissamina verde, observou-se taxa média de $16,0 \pm 2,8$ para os pacientes com resultado negativo; e média de $23,2 \pm 6,8$ para os com resultado positivo ($t=0,961$; $p=0,3407$) (Figura 18).

Figura 18- Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com o teste de lissamina verde.

Em relação à sensibilidade corneana, as médias das taxas da amostra foram de $14,6 \pm 3,8$ para os pacientes com resposta imediata e de $19,2 \pm 3,6$ para os com resposta alterada ($t=0,875$; $p=0,3857$) (Figura 19). De acordo com o tônus muscular, as médias das taxas de piscadelas foram de $16,2 \pm 3,1$ e $19,5 \pm 5,2$ para os pacientes com a função de orbicular normal e alterada, respectivamente ($t=0,539$; $p=0,592$), não tendo sido observada, portanto, diferença estatística entre esses grupos (Figura 20).

Figura 19- Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com a sensibilidade corneana.

Figura 20- Distribuição das taxas médias do piscar dos pacientes hansenianos, de acordo com a avaliação clínica da função do orbicular.

5.8. Cinética do movimento do piscar espontâneo

5.8.1 Amplitude e velocidade

Figura 21- Distribuição da amplitude (à esquerda) e da velocidade máxima do piscar dos pacientes hansenianos (à direita).

É possível se observarem os dados da cinética do piscar de quatro pacientes portadores de hanseníase, em que se percebe que, apesar do número e da amplitude dos movimentos serem diferentes entre os indivíduos, a relação entre a amplitude e velocidade máxima das piscadas (*main sequence*) apresentou comportamento linear em todos os casos, ou seja, demonstrou relação diretamente proporcional entre essas duas variáveis (Figura 22).

Figura 22- Relação entre amplitude e velocidade máxima (main sequence) do piscar espontâneo de quatro pacientes hansenianos.

A distribuição dos *slopes* de todos os indivíduos da amostra evidenciou média de $20,25 \pm 6,9$ DP. O grau de inclinação foi semelhante, embora observada grande variabilidade de amplitude entre os hansenianos (Figura 23).

Figura 23- Distribuição dos slopes das *main sequences* dos pacientes hansenianos.

5.8.2. Deslocamento horizontal da pálpebra

O valor médio do deslocamento horizontal da pálpebra, durante os movimentos de piscar, foi de $2,0 \pm 2,1$ mm. Na Figura 24 estão exemplificados os valores distintos do deslocamento em dois pacientes com força orbicular diferente.

Figura 24- Imagens representativas do deslocamento horizontal de pacientes hansenianos. **(A)** Paciente com força do orbicular preservada. **(B)** Paciente portador de lagoftalmo.

5.8.3. Grau de oclusão da fenda no piscar

A Figura 25 mostra a distribuição do percentual de oclusão da fenda decorrente da amplitude média dos movimentos de piscar na amostra. Observa-se que 61,1% dos indivíduos concentraram-se entre 40 e 70% do fechamento palpebral.

Figura 25- Distribuição da efetividade do piscar dos pacientes hansenianos.

5.8.4. Relação entre amplitude, velocidade máxima e deslocamento horizontal da pálpebra e função do orbicular

Quando relacionadas as diferentes categorias da função do MOO com taxa, amplitude, velocidade máxima, deslocamento horizontal e efetividade do piscar, verificou-se que as médias do grupo com função de orbicular normal, ou seja, grau 5, foram superiores às médias dos demais grupos.

Ao se compararem os indivíduos com força de orbicular normal com os que apresentaram lagofalmo, ou seja, com força muscular grau 2, notou-se diferença estatística quanto à velocidade máxima ($S=38$; $p=0,0351$) e o deslocamento horizontal ($S=32$; $p=0,0141$) (Tabela 3 e Figura 26).

Tabela 3- Distribuição da amplitude, velocidade máxima e do deslocamento horizontal do piscar, de acordo com a avaliação clínica da função do orbicular nos pacientes hansenianos.

MOO	N	Taxa (piscar/min)	Amplitude (mm)	Velocidade máxima (mm/s)	Deslocamento horizontal (mm)	Efetividade (%)
5	25	14 ± 12	5,4 ± 3	114,5 ± 60□	2,1 ± 1,1*□	60,5 ± 42,6
4	17	7,6 ± 23,5	4,4 ± 2,4	107,4 ± 61,7	2 ± 1,5	54,6 ± 21,4
3	9	8,2 ± 16,8	4,8 ± 2,5	77,6 ± 118,6	2 ± 1,4	57,8 ± 19,1
2	5	5,8 ± 10,1*	3,8 ± 3	67,8 ± 60,6□	0,7 ± 0,3□	44,4 ± 32,7
Total	56	12,8 ± 124	5,1 ± 8,6	100,4 ± 210,9	2 ± 2,1	54,8 ± 87,2

Pacientes excluídos da análise estatística (*) ptose acentuada, (**) taxa anormal do piscar. Os grupos 2 e 5 apresentaram, pelo teste de Mann-Whitney, velocidade máxima ($p=0,0351^*$) e deslocamento horizontal ($p=0,0141^*$). p =valor <0,05.

Figura 26- Distribuição das médias da amplitude, velocidade máxima e do deslocamento horizontal do piscar, de acordo com a avaliação clínica da função do orbicular nos pacientes hansenianos.

Foi possível observar diminuição nas médias de todas as variáveis do piscar, estudadas no grupo com lagoftalmo, em relação aos demais grupos com diferentes graus de função do orbicular, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, devido ao pequeno tamanho amostral do grupo com lagoftalmo.

5. Discussão

Quanto às características sociodemográficas, no presente estudo, 69,6% do total da amostra eram homens, percentual corroborado por alguns estudos que apontam o sexo masculino como o mais acometido pela hanseníase, chegando à relação de 2:1, quando comparado ao sexo feminino (DE OLIVEIRA et al., 2012; LANZA; LANA, 2011; DA SILVA ROCHA, A. et al., 2012; AQUINO et al, 2003; MALIK; MORRIS; FFYTCHÉ, 2011), embora outros autores tenham encontrado ocorrência igual entre os sexos (BAKKER et al., 2002); e alguns defendam, ainda, o predomínio do sexo feminino (EBALLÉ et al., 2009; EBEIGBE; KIO, 2011; SILVA et al., 2010; SILVA Jr. et al, 2015).

A menor preocupação com a estética corporal e a falta de políticas públicas de incentivo, específicas para o público masculino, poderia contribuir para o diagnóstico deficiente, o que justificaria a predominância feminina em alguns estudos (MELÃO et al., 2011). Os homens parecem ter maior risco de transmissão, pelo maior contato social e pela frequente exposição a ambientes de risco (IMBIRIBA et al., 2008), além de serem mais suscetíveis à forma MB (LASTORIA; PUTINATTI; DIÓRIO, 2006).

A maioria dos pacientes, cerca de 71,4%, apresentava a forma MB da doença, fato este que pode ser explicado por atraso no diagnóstico, pois esses indivíduos com alta carga bacilar e podem eliminar bacilos para o meio externo (AQUINO et al., 2003), promovendo a manutenção da cadeia epidemiológica da hanseníase, principalmente no Estado do Maranhão, classificado como área hiperendêmica, com taxa de 5,22% (BRASIL, 2005), local onde este estudo foi desenvolvido.

As idades dos participantes deste estudo variaram de 17 a 86 anos, com média de $55,96 \pm 16,63$ anos. A presença de pacientes bem jovens indica que a doença acomete indivíduos na faixa etária produtiva, provocando grande impacto socioeconômico, semelhante ao que foi observado por De Oliveira et al. (2012), que ressaltaram, ainda, o alto potencial incapacitante da doença, podendo interferir de maneira drástica na vida social e laborativa do portador de hanseníase.

De acordo com a cor da pele, quase metade da amostra do presente estudo, 46,4%, se declararam negros, 28,5% pardos e 25% brancos. Tal fato pode ser atribuído a fatores geográficos determinantes, com variações populacionais, embora alguns autores identificaram variações entre grupos étnicos vivendo em uma mesma região (ALBERTS et al., 2011). Outro fator importante a ser considerado é a desigualdade social na região, onde negros e pardos podem ter maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde ou residir em locais com maior número de pessoas e em condições precárias de saneamento, o que pode estar facilitando a disseminação da doença entre eles (LEITE et al., 2009; LIMA et al., 2009; SILVA et al., 2010). Quando levado em consideração o *status* dos indivíduos no registro da Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão, 73,2% dos analisados estavam fora, ou seja, já haviam completado o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde. Uma vez que as complicações relacionadas à hanseníase têm se mostrado frequentes, mesmo em pacientes tratados e principalmente naqueles que apresentavam a forma virchowiana ou MB (DANIEL et al., 2006; MALIK; MORRIS; FFYTCH, 2011; PARIKH et al., 2009), como observado na amostra, isso explica a predominância

de indivíduos fora do registro ativo da doença, pois as alterações, em especial as oftalmológicas, fazem com que estes permaneçam sempre atrelados aos serviços de saúde.

Foi observada significativa associação da simetria interocular, tanto do acometimento do nervo facial, representada pela força do músculo orbicular, de acordo com a avaliação clínica, quanto do trigêmeo, estando este relacionado com a sensibilidade da córnea. Dentre os avaliados, 76,7% apresentaram simetria do acometimento dos dois nervos cranianos, o que foi estatisticamente significativo. Outros autores também já haviam relatado a simetria do acometimento bilateral dos nervos facial e trigêmeo, semelhante ao observado na presente casuística, variando de 55 a 100% dos casos (DANIEL et al., 2002; DE FREITAS; SAID; 2013; KUMAR; ALEXANDER; GNAMAMUTHU, 2006). Tal evidência baseia-se no fato de as lesões do nervo facial terem sido detectadas no tronco de bifurcação proximal principal (RICHARD; JACOBS, 1999; TURKOF, 1998). Em virtude da alta simetria interocular dos principais parâmetros clínicos do acometimento da hanseníase nos pacientes, como evidenciado neste estudo e por outros autores, optou-se pela análise monocular dos dados, no intuito de se evitarem vieses.

A distribuição do TRFL, na amostra, apresentou 12,5% dos olhos com resultado inferior a 10 segs e em somente um olho foi inferior a cinco segs, enquanto o TS esteve alterado em apenas 8,9%. O TRFL é um teste amplamente utilizado, minimamente invasivo, reproduzível e parece ser mais confiável do que o TS, quando correlacionado com outros testes nas diferentes doenças. Uma possível razão para este achado é que a sua pontuação pode variar de acordo

com o maior número de fatores, tais como a área da superfície ocular exposta, volume de filme lacrimal, depuração, dentre outros, e não há um padrão de corte amplamente aceito para os valores a serem adotados (ALVES et al, 2014). Neste estudo foram estipulados 10 segs como valor de corte, usado na maioria dos estudos da literatura mundial (UNLÜ et al., 2012).

Koshy et al. (2001) observaram que não havia diferença estatisticamente significativa no TS em pacientes portadores de lepra, porém o TRFL também foi relevante, quando comparadas as formas MB e PB, sendo que a primeira teve maior incidência de valores abaixo de 10 segs. Além disso, na presença de lagofthalmo e com diminuição da sensibilidade da córnea, o TRFL também mostrou valores mais baixos, com relevância estatística, sugerindo que mesmo a quantidade de lágrimas não estando afetada, como demonstrou o TS, a humidificação adequada e prolongada da córnea é deficiente em muitos pacientes hansenianos.

Embora sem significância estatística, o TRFL mostrou-se muito mais informativo do que o TS em pacientes hansenianos, com lagofthalmia. Este dado corroborou outros da literatura, como um estudo que apresentou 47,2% de TRFL alterado e apenas 25,4% de TS nos mesmos pacientes hansenianos com queixas de olho seco (LAMBA; ROHATGI; BOSE, 1987).

O TS, isoladamente, não parece ser um bom teste para diagnóstico de olho seco, devido à epífora reflexa que pode resultar no diagnóstico errôneo de normalidade em pessoas acometidas pela hanseníase (UNLÜ et al, 2012). Daí optar-se pelo uso de anestésico local, bem como solicitar a oclusão dos olhos durante o exame; minimizando, assim, os estímulos externos corneanos e ciliares.

No presente estudo foi observado sofrimento da superfície ocular em 14,3% dos olhos. Dado este obtido por meio da taxa de positividade do corante da lissamina verde. Não há relatos na literatura da utilização desse corante em pacientes hansenianos para fins de comparação estatística, no entanto a rosa bengala já havia sido utilizada, com valor de 21,7% de positividade em uma amostra de 32 olhos (FRAZÃO et al., 2005).

O teste da rosa bengala foi empregado, nesta pesquisa, para avaliar a vitalidade do epitélio da córnea e conjuntiva, medindo de maneira indireta a secreção lacrimal (BRON, 2001), assim como a lissamina verde. Dessa forma, quando comparados os corantes observou-se que a Fluoresceína, utilizada no TRFL, concentrou-se entre as células vivas, assim as áreas manchadas representaram ausência de células epiteliais, incluindo a morte celular (BECKMAN; LUCHS; MILNER, 2015). Embora esta seja útil na identificação de erosões epiteliais superficiais, não é uma medida muito sensível ou específica, não se podendo, portanto, distinguir danos relacionados com o olho seco dos gerados por outras etiologias (ZEEVE; MULLER; LATKANY, 2014).

Já o rosa bengala e a lissamina verde coram células conjuntivais e corneanas que carecem de uma barreira protetora saudável, como a mucina; identificando, assim, as células epiteliais danificadas. No entanto, esses testes também, embora mais sensíveis e específicos, ainda não são exclusivos do olho seco (BRON et al., 2015). Embora ambos os corantes sejam eficazes na detecção das alterações de superfície ocular (KORB et al., 2008; MANNING; WEHRLEY; FOUKS, 1995), a lissamina verde é geralmente melhor tolerada pelos pacientes

do que o rosa bengala (ABELSON et al., 2011; MACHADO; CASTRO; FONTES, 2009), daí a opção por este corante.

A doença do olho seco é uma condição multifatorial que envolve mudanças no volume e na composição da lágrima, bem como na integridade da superfície ocular, com vários sintomas e fatores de risco diferentes, (SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL DRY EYE WORKSHOP, 2007), tendo sido relatada prevalência de até 4,1% desta, na lepra (MVOGO et al., 2001; SINGH BHINDER; SINGH BHINDER, 2005).

É bem conhecido que os resultados dos testes de diagnóstico mal se correlacionam entre si e uma possível razão para essa disparidade é que a heterogeneidade de fatores causais do olho seco induz diferentes mudanças nos mecanismos subjacentes que controlam a fisiologia da superfície ocular e da glândula lacrimal (SMITH; NICHOLS; BALDWIN, 2008).

É interessante observar a presença de ptose palpebral em 8,9% dos olhos analisados, sendo que esta alteração pode ser decorrente da infiltração do *M. Leprae* na pálpebra ou pelo envolvimento do III par craniano, ou seja, o músculo oculomotor responsável pela inervação do MLPS (CITIRIK et al., 2005).

Na casuística deste estudo, observou-se que 53,5% apresentaram algum grau de alteração da força do músculo orbicular e que em apenas 8,6% dos olhos ocorreu oclusão incompleta da fenda palpebral, ou seja, lagoftalmo. Sendo este considerado uma das complicações mais frequentes na hanseníase, na literatura mundial é possível encontrar ocorrência que varia de 4,2% (DANIEL et al., 2003) a 20% (LAVILLA et al., 2009). Os pacientes avaliados apresentaram 51,8% dos olhos com algum grau de diminuição da sensibilidade corneana. Outros autores

reportam taxas que variam de 13,3% a 27%. (DANIEL et al, 2003; LEWALLEN et al, 2000).

Segundo Hieselaar, Hogeweg e De Vries (1995), ocorre decréscimo significativo da sensibilidade corneana, principalmente em pacientes MB, com lagofalmo ou irite, embora esta também possa estar presente nas formas PB. Tal fato pode explicar a alta incidência dessa alteração neste estudo, uma vez que houve prevalência da forma MB.

Devido à infecção pelo *M. leprae*, a córnea pode sofrer de forma direta (opacificação dos nervos, ceratite avascular e intersticial, formação de pannus, anestesia parcial ou total, além de depósitos de cálcio e lipídeos) e indireta (podendo ser exposta, acometida por ceratites, ulcerações e infecções secundárias, além de lesões acidentais), sendo a opacidade dos nervos corneanos um fenômeno transitório, só visualizado com magnificação e que se inicia pelo quadrante temporal superior, estendendo-se para as demais áreas, podendo ocorrer desde o início ou através de processos recorrentes (ALLEN; BYERS, 1960), daí ser esse o local de escolha para a realização do teste nesta pesquisa.

A redução da sensibilidade pode advir de mecanismos, como o dano da divisão oftálmica do V par, que ocorre na reação imune tipo I ou tipo II, que leva à paralisia do VII par, lesão dos cílios posteriores longos e curtos e ceratite subepitelial, porém embora esses mecanismos sejam bem estabelecidos, a correlação entre a perda da sensibilidade corneana e a alteração do MOO ainda não foi definida e nem confirmada na hanseníase (HIESELAAR; HOGEWEG; DE VRIES, 1995). A reação tipo I, ocorrendo em um dermatomo sobre a região

zigomática, innervada pela raiz maxilar do trigêmio, muitas vezes envolve o nervo facial e leva à lagofthalmia subsequentemente, o que seria explicado pelas numerosas anastomoses entre os dois ramos neurais. Se de fato, o segundo ramo trigeminal innerva a córnea inferior, isso explicaria como lagofthlmo e hipoestesia da córnea seriam resultados de uma reação do tipo I sobre a região zigomática (HOGEWEG; KIRAN; SUNEETHA, 1991).

É de se supor uma relação positiva entre a fraqueza do MOO e a perda da sensibilidade corneana. Essa correlação não pôde ser confirmada neste estudo, possivelmente devido ao tamanho amostral. A diminuição da taxa do piscar e o lagofthlmo estariam diretamente relacionados ao dano neural, que resulta em fraqueza do MOO, advinda da lesão do arco zigomático do nervo facial (DANIEL et al., 2006), sendo que as lesões oculares decorrentes da infiltração do *M. Leprae* usualmente não se desenvolvem após o tratamento da doença, porém o dano neural crônico pode progredir (LEWALLEN et al., 2000).

Alguns autores observaram que uma boa sensibilidade corneana, na presença de lagofthlmo moderado, não evoluía para ceratite de exposição (HOGEWEG; KEUNEN, 2005), sugerindo que esta seria um fator determinante no surgimento das lesões corneanas em detrimento da função palpebral. Parece que na maioria dos pacientes, o mecanismo de defesa da córnea (fenômeno de Bell), no qual o globo ocular, comumente roda para cima durante o sono ou quando o paciente tenta fechar os olhos, compensa a incapacidade do fechamento das pálpebras e explicaria a manutenção da integridade corneana, mesmo na presença de comprometimento da força do músculo orbicular (COHEN, 2009). A estesia da córnea também seria um importante fator para a produção lacrimal

(JONH; DANIEL, 1999), sendo que o conseqüente decréscimo nessa secreção poderia levar, tanto ao aparecimento de ceratoconjuntivite seca e olho seco como à alteração na taxa do piscar, o que já foi observado, por exemplo, em estudo realizado por Lewallen et al (2000), em que ele notou 24,8% de alterações do piscar em pacientes com hanseníase. A média geral das taxas do piscar dos pacientes hansenianos no presente estudo foi de $17,0 \pm 2,6$ blinks/min.

As terminações nervosas da córnea, provenientes do trigêmio, respondem à secagem e irritação da superfície, aumentando a taxa de piscar em indivíduos normais (CARDONA et al., 2011), sendo que esse reflexo estaria pelo menos parcialmente inibido nos pacientes hansenianos (GRZYBOWSKI; NITA; VIRMOND, 2015), o que poderia explicar a manutenção da taxa do piscar neste estudo. Segundo alguns autores, as condições de superfície ocular modulam, inequivocamente, a taxa do piscar, ou seja, o número de piscadas, mas não o intervalo entre elas (BORGES; GARCIA; CRUZ, 2010; NAKAMORI et al, 1997).

A taxa do piscar e a amplitude não foram diretamente associadas com os resultados de alguns dos testes objetivos mais comumente empregados na avaliação do filme lacrimal, em indivíduos normais, segundo alguns autores, mesmo quando a integridade do filme lacrimal estava claramente comprometida (CARDONA et al., 2011). O piscar espontâneo não é um movimento estereotipado e existe variabilidade individual considerável na amplitude desse movimento. Sendo assim, quantificar a inclinação da relação entre a velocidade máxima e a amplitude da fase de fechamento é relevante, uma vez que é assumido que esta seria indicativa de atividade do neurônio motor ligado ao MOO (GARCIA et al., 2013), podendo estar alterada nos hansenianos.

6. Conclusões

Após a análise dos resultados, verificou-se que:

- A taxa do piscar dos pacientes hansenianos com sensibilidade de córnea alterada não diferiu dos com sensibilidade preservada.
- A taxa do piscar também não foi diferente entre os hansenianos com testes de lissamina verde positivos e negativos.
- A positividade do teste de lissamina verde está associada ao tempo de ruptura do filme lacrimal inferior a 10 segundos, ao teste de schirmer inferior a 10 mm e à força do músculo orbicular alterada.
- Houve nítida tendência da amplitude dos movimentos de piscar espontâneo diminuir de acordo com a função do orbicular, contudo devido ao tamanho amostral, a diferença não foi significativa.
- A magnitude do deslocamento horizontal e da velocidade máxima dos movimentos do piscar foi significativamente menor nos pacientes com lagoftamo.
- Os parâmetros da cinética do movimento associados à força do orbicular não foram relacionados com o teste empregado para análise da superfície ocular.

7. Referências Bibliográficas

ABELSON, R. et al. Measurement of ocular surface protection under natural blink conditions. **Clin Ophthalmol**, v. 5, p. 1349-57, 2011.

AHN, S. Y. et al. Temporalis Muscle Transfer for the Treatment of Lagophthalmos in Patients With Leprosy: Refinement in Surgical Techniques to Prevent Postoperative Ptosis. **J Craniofac Surg**, v. 27, n. 1, p. 94-6, 2016.

ALBERTS, C. J. et al. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. **Bull World Health Organ**, v. 89, n. 7, p. 487-95, 2011.

ALI, S. et al. PARK2/PACRG polymorphisms and susceptibility to typhoid and paratyphoid fever. **Clin Exp Immunol**, v. 144, n. 3, p. 425-31, 2006.

ALLEN, J. H.; BYERS, J. L. The pathology of ocular leprosy. I. Cornea. **Arch Ophthalmol**, v. 64, p. 216-20, 1960.

ALVES, M. et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e97921, 2014.

AN, J. G.; GUO, C. L. Bell's sign with lagophthalmos in leprosy. **QJM**, v. 108, n. 2, p. 167, 2015.

ANGELUCCI, R. et al. Análise das principais manifestações oculares de pacientes hansenianos nas regiões Norte e Sudeste do Brasil. **Rev Bras Oftalmol**, v. 66, n. 4, p. 236-41, 2007.

AQUINO, D. M. et al. Profile of leprosy patients in a hiperendemic area of Amazonian Maranhão, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 1, p. 57-64, 2003.

ARAÚJO, M. G. Leprosy in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 3, p. 373-82, 2003.

BAKKER, M. I. et al., Epidemiology of leprosy on five isolated islands in the Flores Sea, Indonesia. **Trop Med Int Health**, v. 7, n. 9, p. 780-787, 2002.

BEARD, C. Muller's Superior Tarsal Muscle: Anatomy, Physiology, and Clinical Significance. **Annals of plastic surgery**, n. 14, p. 324-333, 1985.

BECKMAN, K. A.; LUCHS, J.; MILNER, M. S. Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye. **Clin Ophthalmol**, v. 10, p. 43-53, 2015.

BERKE, R.N.; WADSWORTH, J. A, C. Histology of Levator Muscle in Congenital and Acquired Ptosis. **Arch Ophthalmol**, p. 413-428, 1955.

BOLOGNA, M. et al. Voluntary, spontaneous and reflex blinking in patients with clinically probable progressive supranuclear palsy. **Brain**, v. 132, n. Pt 2, p. 502-10, 2009.

BORGES, F. P.; GARCIA, D. M.; CRUZ, A. A. Distribution of spontaneous inter-blink interval in repeated measurements with and without topical ocular anesthesia. **Arq Bras Oftalmol**, v. 73, n. 4, p. 329-32, 2010.

BOUR, L. et al. Origin of eye and eyelid movements during blinking. **Mov Disord**, v. 17, Suppl 2, p. S30-2, 2002.

BOUR, L. J.; ARAMIDEH, M.; DE VISSER, B. W. Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. **J Neurophysiol**, v. 83, n. 1, p. 166-76, 2000.

BRAGA, F. J. et al. The use of bone scintigraphy to detect active Hansen's disease in mutilated patients. **Eur J Nucl Med**, v. 26, n. 11, p. 1497-9, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. **Manual de condutas para complicações oculares**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância**. 6ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em: [http:// www.saude.gov.br/bvs/](http://www.saude.gov.br/bvs/). Acesso em: 03 ago. 2013.

BRON, A. J. Diagnosis of dry eye. **Surv Ophthalmol**, v. 45 Suppl 2, p. S221-6, 2001.

BRON, A. J.; EVANS, V. E.; SMITH, J. A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. **Cornea**, v. 22, n. 7, p. 640-50, 2003.

BRON, A. J. et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. **Prog Retin Eye Res**, v. 44, p. 36-61, 2015.

CAPADIA, G. D. et al. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. **J Clin Neurophysiol**, v. 27, n. 1, p. 38-47, 2010.

CARDONA, G. et al. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. **Curr Eye Res**, v. 36, n. 3, p. 190-7, 2011.

CARDOZO, A. V. et al. Mycobacterium leprae in ocular tissues: Histopathological findings in experimental leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, n. 77, p. 252-253, 2011.

CHO, P.; YAP, M. Schirmer test. I. A review. **Optom Vis Sci**, v. 70, n. 2, p. 152-6, 1993.

CITIRIK, M. et al. Lepromatous iridocyclitis. **Ocul Immunol Inflamm**, v. 13, n. 1, p. 95-9, 2005.

CLINCH, T. E. et al. Schirmer's test. A closer look. **Arch Ophthalmol**, v. 101, n. 9, p. 1383-6, 1983.

COHEN, J. M. Ocular leprosy: a historical approach. **Arq Bras Oftalmol**, v. 72, n. 5, p. 728-33, 2009.

COURTRIGHT, P. et al. Lagophthalmos surgery in leprosy: findings from a population-based survey in Korea. **Lepr Rev**, v. 72, n. 3, p. 285-91, 2001.

CRUZ, A. A. et al. Spontaneous eyeblink activity. **Ocul Surf**, v. 9, n. 1, p. 29-41, 2011.

DA SILVA ROCHA, A. et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. **J Clin Microbiol**, v. 50, n. 6, p. 1912-7, 2012.

DANIEL, E. Lagophthalmos in leprosy. **Indian J Lepr**, v. 70, n. 1, p. 39-47, 1998.

DANIEL, E. et al. Ocular complications in newly diagnosed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients: baseline profile of the Indian cohort. **Br J Ophthalmol**, v. 86, n. 12, p. 1336-1340, 2002.

DANIEL, E. et al. Ocular complications in incident relapsed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients in south India. **Indian J Ophthalmol**, v. 51, n. 2, p. 155-9, 2003.

DANIEL, E. et al. Incidence of ocular complications in patients with multibacillary leprosy after completion of a 2 years course of multidrug therapy. **Br J Ophthalmol**, v. 90, n. 8, p. 949-54, 2006.

DASTUR, D. K.; ANTIA, N. H.; DIVEKAR, S. C. The facial nerve in leprosy. 2. Pathology, pathogenesis, electromyography and clinical correlations. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, n. 2, p. 118-38, 1966 Apr-Jun 1966.

DE FREITAS, M. R.; SAID, G. Leprous neuropathy. **Handb Clin Neurol**, v. 115, p. 499-514, 2013.

DE OLIVEIRA, D. T. et al. Neurological disability in leprosy: incidence and gender association in Sergipe, Brazil. **Geospat Health**, v. 6, n. 3, p. S125-9, 2012.

DOANE, M. G. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. **Am J Ophthalmol**, v. 89, n. 4, p. 507-16, 1980.

EBALLÉ, A. O. et al. Prevalence and etiologies of visual handicaps in leprosy patients in the south of Cameroon. **Clin Ophthalmol**, v. 3, p. 195-8, 2009.

EBEIGBE, J. A.; KIO, F. Ocular leprosy in institutionalized nigerian patients. **Ghana Med J**, v. 45, n. 2, p. 50-3, 2011.

EICHELMANN, K. et al. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. **Actas Dermosifiliogr**, v. 104, n. 7, p. 554-63, 2013.

ESTEBAN, A.; TRABA, A.; PRIETO, J. Eyelid movements in health and disease. the supranuclear impairment of the palpebral motility. **Neurophysiol Clin**, v. 34, n. 1, p. 3-15, 2004.

EVINGER, C.; MANNING, K. A.; SIBONY, P. A. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 32, n. 2, p. 387-400, 1991.

FALCÃO, M. F. et al. The relationship between two types of upper eyelid movements: saccades and pursuit. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 49, n. 6, p. 2444-8, 2008.

FFYTCH, T. F. Role of iris changes as a cause of blindness in lepromatous leprosy. **Br J Ophthalmol**, n. 65. p. 231-239, 1981.

FRAZÃO, K. C. et al. [Prevalence of dry eye in Hansen's disease patients from a colony hospital in Goiânia, Brazil]. **Arq Bras Oftalmol**, v. 68, n. 4, p. 457-61, 2005 Jul-Aug 2005.

FREITAS, D.; SATO, E. H.; SOUZA, L.B. **Olho seco**. São Paulo: Phoenix; 2002.

FREUDENTHALER, N. et al. Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 241, n. 11, p. 914-20, 2003.

FRUEH, B. R.; HASSAN, A. S.; MUSCH, D. C. Horizontal eyelid movement on eyelid closure. **Ophthalm Plast Reconstr Surg**, v. 21, n. 2, p. 109-11, 2005.

GARCIA, D. et al. Spontaneous interblink time distributions in patients with Graves' orbitopathy and normal subjects. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 52, n. 6, p. 3419-24, 2011.

GARCIA, D. M. et al. Estimation of spontaneous blinking main sequence in normal subjects and patients with Graves' upper eyelid retraction. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 54, n. 2, p. 1434-42, 2013.

GAUTAM, V. P. Treatment of leprosy in India. **J Postgrad Med**, v. 55, n. 3, p. 220-4, 2009.

GOPINATH, D. V.; THAPPA, D. M.; JAISHANKAR, T. J. A clinical study of the involvement of cranial nerves in leprosy. **Indian J Lepr**, v. 76, n. 1, p. 1-9, 2004.

GORDON, G. Observations Upon the Movements of the Eyelids. **Br J of Ophthalmol**. n. 35, p. 339-351, 1951.

GRUART, A. et al. Motoneuron adaptability to new motor tasks following two types of facial-facial anastomosis in cats. **Brain**, v. 126, n. Pt 1, p. 115-33, 2003.

GRZYBOWSKI, A.; NITA, M.; VIRMOND, M. Ocular leprosy. **Clin Dermatol**, v. 33, n. 1, p. 79-89, 2015 Jan-Feb 2015.

HIESELAAR, L. C.; HOGEWEG, M.; DE VRIES, C. L. Corneal sensitivity in patients with leprosy and in controls. **Br J Ophthalmol**, v. 79, n. 11, p. 993-935, 1995.

HOGEWEG, M.; KEUNEN, J. E. Prevention of blindness in leprosy and the role of the Vision 2020 Programme. **Eye (Lond)**, v. 19, n. 10, p. 1099-105, 2005.

HOGEWEG, M.; KIRAN, K.U.; SUNEETHA, S. The significance of facial patches in relation to recent facial nerve damage in leprosy. **Lepr Rev** v. 62, n. 2, p. 143-149, 1991.

IMBIRIBA, E. B. et al. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 6, p. 1021-1026, 2008.

Jl, B. Why multidrug therapy for multibacillary leprosy can be shortened to 12 months. **Lepr Rev**, v. 69, n. 2, p. 106-9, 1998.

JOHN, D.; DANIEL, E. Infectious keratitis in leprosy. **Br J Ophthalmol**, v. 83, n. 2, p. 173-6, 1999.

KENNARD, D. W.; GLASER, G. H. An Analysis of Eyelid Movements. **J of nervous and mental dis** n. 139, p. 31-48, 1964.

KHANDPUR, S.; ROBERTSON, S. J.; RAO, P. S. Ocular morbidity in leprosy patients with lagophthalmos. **Indian J Lepr**, v. 81, n. 1, p. 1-4, 2009.

KIRKWOOD, B. J. Why do humans blink? A short review. **Insight**, v. 31, n. 3, p. 15-7, 2006 2006.

KLIOZE, A. M.; RAMOS-CARO, F. A. Visceral leprosy. **Int J Dermatol**, n. 39, p. 641-658, 2000.

KORB, D. R. et al. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. **Eye Contact Lens**, v. 34, n. 1, p. 61-4, 2008.

KORB, D. R. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. **Cornea**, v.19, n.4, p. 483-486, 2000.

KOSHY, S. et al. Pathogenesis of dry eye in leprosy and tear functions. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 69, n. 3, p. 215-8, 2001.

KUMAR, B. World Leprosy Day 2015: renewing commitment for a leprosy free world! **Indian J Med Res** , v.141, n.1, p.1-4, 2015.

KUMAR, S.; ALEXANDER, M.; GNANAMUTHU, C. Cranial nerve involvement in patients with leprous neuropathy. **Neurol India**, v. 54, n. 3, p. 283-5, 2006.

KUWABARA, T.; COGAN, D. G.; JOHNSON, C. C. Structure of the Muscles of the Upper Eyelid. **Archs of ophthalmol**, n. 93, p. 1189-1197, 1975.

LAMBA, P. A.; ROHATGI, J.; BOSE, S. Evaluation of precorneal tear film in leprosy. **Indian J Ophthalmol**, v. 35, n. 5-6, p. 125-9, 1987.

LANDER, T.; WIRTSCHAFTER, J. D.; MCLOON, L. K. Orbicularis Oculi Muscle Fibers Are Relatively Short and Heterogeneous in Length. **Investigative ophthalmol & visual science**, n. 37, p. 1732-1739, 1996.

LANZA, F. M.; LANA, F. C. Decentralization of leprosy control actions in the micro-region of Almenara, State of Minas Gerais. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 19, n. 1, p. 187-94, 2011.

LASTÓRIA, J. C.; PUTINATTI, M. S. M. A.; DIÓRIO, S. M. Índices baciloscópicos e morfológico na hanseníase após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). **Hansen Int**, v. 31, n. 1, p.15-21, 2006.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 2, p. 205-18, 2014a.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - part 2. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 389-401, 2014b.

LAVILLA, L. et al. Surgical treatment of bilateral paralytic lagophthalmos using scapha graft in a case of lepromatous leprosy. **Lepr Rev**, v. 80, n. 4, p. 448-452, 2009.

LEITE, K. K. C. et al. Perfil epidemiológico dos contatos de casos de hanseníase em área hiperendêmica na Amazônia do Maranhão. **Cad Saude Colet**, v. 17, p. 235-249, 2009.

LEWALLEN, S. et al. Progression of eye disease in "cured" leprosy patients: implications for understanding the pathophysiology of ocular disease and for addressing eye care needs. **Br J Ophthalmol**, v. 84, n. 8, p. 817-21, 2000.

LIMA, L. S. et al. Caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Caxias, MA. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 74-83, 2009.

LIN, H.; YIU, S. C. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. **Saudi J Ophthalmol**, v. 28, n. 3, p. 173-81, 2014.

LOBATO, J. et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Lepr Rev**, v. 82, n. 4, p. 389-401, 2011.

LOW, W. K. Leprosy: face beyond the cranial nerves. **Neurol India**, v. 54, n. 3, p. 249, 2006.

MACHADO, L. M.; CASTRO, R. S.; FONTES, B. M. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. **Cornea**, v. 28, n. 7, p. 732-4, Aug 2009a.

MALBOUISSON, J. M. C. et al. Upper and lower eyelid saccades describe a harmonic oscillator function. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, n. 46, p. 857-862, 2005.

MALBOUISSON, J. M. et al. Modeling upper eyelid kinematics during spontaneous and reflex blinks. **J Neurosci Methods**, v. 191, n. 1, p. 119-25, 2010.

MALIK, A. N.; MORRIS, R. W.; FFYTCH, T. J. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. **Eye (Lond)**, v. 25, n. 6, p. 740-5, 2011.

MANNING, F. J.; WEHRLY, S. R.; FOULKES, G. N. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. **Ophthalmology**, v. 102, n. 12, p. 1953-7, 1995.

MARSHALL, L. L.; ROACH, J. M. Treatment of Dry Eye Disease. **Consult Pharm**, v. 31, n. 2, p. 96-106, 2016.

McGOWAN, D. P.; LAWRENSON, J. G.; RUSKELL, G. L. Touch Sensitivity of the Eyelid Margin and Palpebral Conjunctiva. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, n. 72, p. 57-60, 1994.

MEIMA, A. et al. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 5, p. 373-80, May 2004.

MELÃO, S. et al. [Epidemiological profile of leprosy patients in the extreme south of Santa Catarina between 2001 and 2007]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, n. 1, p. 79-84, 2011.

MOHANTY, P. S. et al. Viability of *Mycobacterium leprae* in the environment and its role in leprosy dissemination. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 82, n. 1, p. 23-7, 2016 Jan-Feb 2016.

MONDAL, K. K.; BISWAS, S. Review of ocular leprosy. **J Indian Med Assoc**, v. 104, n. 7, p. 401-3, 407, 2006.

MONTÉS-MICÓ, R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. **J Cataract Refract Surg**, v. 33, n. 9, p. 1631-5, 2007.

MORA-BRAMBILA, A. B. et al. Blink reflex, H-reflex and nerve-conduction alterations in leprosy patients. **Lepr Rev**, v. 77, n. 2, p. 114-20, 2006.

MORENO, R. D. et al. Alterações oculares na hanseníase, observadas em pacientes ambulatoriais do serviço de referência da cidade de Rio Branco, Acre-Brasil. **Arq Bras Oftalmol**, v. 66, p. 755-764, 2003.

MPYET, C.; SOLOMON, A. W. Prevalence and causes of blindness and low vision in leprosy villages of north eastern Nigeria. **Br J Ophthalmol**, v. 89, n. 4, p. 417-9, 2005.

MVOGO, C. E. et al. Ocular complications of leprosy in Cameroon. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 79, n. 1, p. 31-3, 2001.

NAKAMORI, K. et al. Blinking Is Controlled Primarily by Ocular Surface Conditions. **Am J of Ophthalmol**, n. 124, p. 24-30, 1997.

NAKANO, T. et al. Synchronization of spontaneous eyeblinks while viewing video stories. **Proc Biol Sci**, v. 276, n. 1673, p. 3635-44, 2009.

NASCIMENTO, O. J. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 9B, p. 661-6, 2013.

NERY, J. A. et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 5, p. 787-92, 2013.

OUSLER, G. W. et al. The Ocular Protection Index. **Cornea**, v. 27, n. 5, p. 509-13, 2008.

OWENS, H.; PHILLIPS, J. Spreading of the tears after a blink: velocity and stabilization time in healthy eyes. **Cornea**, v. 20, n. 5, p. 484-7, 2001.

PALAKURU, J. R.; WANG, J.; AQUAVELLA, J. V. Effect of blinking on tear dynamics. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 48, n. 7, p. 3032-7, 2007.

PANDYA, S. S. The blink reflex in leprosy. **Neurol India**, v. 23, n. 3, p. 129-34, 1975.

PARIKH, R. et al. Ocular manifestation in treated multibacillary Hansen's disease. **Ophthalmology**, v. 116, n. 11, p. 2051-7 e1, 2009.

PAULA, S. A. Modelo matemático da dinâmica da pálpebra superior durante o piscar. 2009. 78f Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

PAVLIDIS, M. et al. Ultrasonic visualization of the effect of blinking on the lacrimal pump mechanism. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 243, n. 3, p. 228-34, 2005.

PENNA, M. L.; PENNA, G. O. Leprosy frequency in the world, 1999-2010. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107 Suppl 1, p. 3-12, 2012.

PFALTZGRAFF, R. E. Comment: current concepts in the surgical management of lagophthalmos in leprosy. **Lepr Rev**, v. 67, n. 3, p. 232-3, 1996.

PLAINIS, S, MURRAY, IJ, CARDEN, D. The Dazzle Reflex: Electrophysiological Signals from Ocular Muscles Reveal Strong Binocular Summation Effects. **Ophthalmic Physiol Opt**, n. 26, p. 318-325, 2006.

POTVIN, R.; MAKARI, S.; RAPUANO, C. J. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. **Clin Ophthalmol**, v. 9, p. 2039-47, 2015.

PRASAD, S. et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: a case series. **Int J Rheum Dis**, v. 16, n. 2, p. 129-33, 2013.

RAMOS-E-SILVA, M.; REBELLO, P. F. Leprosy. Recognition and treatment. **Am J Clin Dermatol**, v. 2, n. 4, p. 203-11, 2001.

RAO, P. N., JAIN, S. Newer management options in leprosy. **Indian J Dermatol**, n. 58, p. 6-11, 2013.

REICHART, P. A.; SRISUWAN, S.; METAH, D. Lesions of the facial and trigeminal nerve in leprosy. An evaluation of 43 cases. **Int J Oral Surg**, v. 11, n. 1, p. 14-20, 1982.

REPORT OF THE COMMITTEE ON CLASSIFICATION. International Congress of Leprosy, MADRID; 1953. **Int. J. Lepr**, n. 21, p. 504-516, 1953.

RICHARD, B. M.; JACOBS, J. M. Facial nerve pathology in leprosy: searching for the proximal extent of the lesion in facial nerve biopsies. **Lepr Rev**, v. 70, n. 3, p. 333-44, 1999.

RIDLEY, D. S. Reactions in leprosy. **Lepr Rev**, v. 40, n. 2, p. 77-81, 1969.

RIDLEY, D.; JOPLING, W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, n.34, p. 255-273, 1966.

RIGGS, L. A. et al. Blink-related eye movements. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, n. 28, p. 334-342, 1987.

ROBLETO, K.; POULOS, A. M.; THOMPSON, R. F. Brain mechanisms of extinction of the classically conditioned eyeblink response. **Learn Mem**, v. 11, n. 5, p. 517-24, 2004.

SALEM, R. A. Ocular complications of leprosy in yemen. **Sultan Qaboos Univ Med J**, v. 12, n. 4, p. 458-64, 2012.

SAUER, M. E. et al. Genetics of leprosy: Expected-and unexpected-developments and perspectives. **Clin Dermatol**, v. 34, n. 1, p. 96-104, 2016.

SCHADE POWERS, A.; COBURN-LITVAK, P.; EVINGER, C. Conditioned eyelid movement is not a blink. **J Neurophysiol**, v. 103, n. 2, p. 641-7, 2010.

SCHAEFER, T. M. et al. Comparative study of the blinking time between young adult and adult video display terminal users in indoor environment. **Arq Bras Oftalmol**, v. 72, n. 5, p. 682-6, 2009.

SCHELLINI, S. A. et al. Spontaneous eye blink analysis in the normal individual. **Orbit**, v. 24, n. 4, p. 239-42, 2005.

SCHICATANO, E. J. et al. Lid Restraint Evokes Two Types of Motor Adaptation. **J Neurosci**, n. 22, p. 569-576, 2002.

SCHLOTE, T.; KADNER, G.; FREUDENTHALER, N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 242, n. 4, p. 306-12, 2004.

SCOLLARD, D. M., et al. The continuing challenges of leprosy. **Clin Microbiol Ver**, n. 19, p. 338-381, 2006.

SCOLLARD, D. M.; TRUMAN, R. W.; EBENEZER, G. J. Mechanisms of nerve injury in leprosy. **Clin Dermatol**, v. 33, n. 1, p. 46-54, 2015.

SEHGAL, V. N.; SARDANA, K.; DOGRA, S. The imperatives of leprosy treatment in the pre- and post-global leprosy elimination era: appraisal of changing the scenario to current status. **J Dermatolog Treat**, v. 19, n. 2, p. 82-91, 2008.

SERRUYA, L. G.; NOGUEIRA, D. C.; HIDA, R. Y. Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals. **Arq Bras Oftalmol**, v. 72, n. 1, p. 65-7, 2009.

SHAMSI, F. A. et al. Detection of *Mycobacterium leprae* in ocular tissues by histopathology and real-time polymerase chain reaction. **Ophthalmic Res**, v. 39, n. 2, p. 63-68, 2007.

SILVA Jr., G. B. et al. Leprosy nephropathy: a review of clinical and histopathological features. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 57, n. 1, p. 15-20, 2015.

SILVA, A. R. et al. Leprosy in Buriticupu, State of Maranhão: active search for cases in the adult population. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 6, p. 691-4, 2010.

SINGH BHINDER, G.; SINGH BHINDER, H. Reflex epiphora in patients with dry eye symptoms: role of variable time Schirmer-1 test. **Eur J Ophthalmol**, v.15, n.4, p.429-433, 2005.

SINGHI, M. K.; KACCHAWA, D.; GHIYA, B. C. Ocular involvement in leprosy. **Indian J Ophthalmol**, v. 50, n. 4, p. 355-356, 2002.

SMITH, J.; NICHOLS, K. K.; BALDWIN, E. K. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. **Cornea**, n. 27, p. 656-662, 2008.

SMITH, W. C.; AERTS, A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. **Lepr Rev**, n. 85, p. 2-17, 2014.

SOUZA, F. S. et al. Frequência das alterações oftalmológicas em pacientes com hanseníase residentes em hospital-colônia. **Arq. Bras. Oftal.**, v. 68, n. 3, p.369-372. 2005.

STAHL, J. S.; VAN ALPHEN, A. M.; DE ZEEUW, C. I. A comparison of video and magnetic search coil recordings of mouse eye movements. **J Neurosci Methods**, v. 99, n. 1-2, p. 101-10, 2000.

STEFANI, M. M., et al. Potential plasma markers of Type 1 and Type 2 leprosy reactions: a preliminary report. **BMC Infect Dis**, v. 9, n.75, 2009.

SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL DRY EYE WORKSHOP. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease; Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. **Ocul Surf**, n. 5, p. 108-152, 2007.

TRÄISK, F.; BOLZANI, R.; YGGE, J. A comparison between the magnetic scleral search coil and infrared reflection methods for saccadic eye movement analysis. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 243, n. 8, p. 791-7, 2005.

TSUBOTA, K.; NAKAMORI, K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. **Arch Ophthalmol**, v. 113, n. 2, p. 155-8, 1995.

TSUBOTA, K. Tear dynamics and dry eye. **Prog Retin Eye Res**, v. 17, n. 4, p. 565-96, 1998.

TURKOF, E. et al. Leprosy affects facial nerves at the main trunk: neurolysis can possibly avoid transfer procedures. **Plast Reconstr Surg**, v. 102, n. 5, p. 1565-73; discussion 1574-5, 1998.

ULVI, H. et al. Using the blink reflex as measured by electromyogram to assess cranial nerve involvement in people affected by leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 72, n. 4, p. 486-491, 2004.

UNLÜ, C. et al. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. **Clin Ophthalmol**, v. 6, p. 1303-6, 2012.

VAN BIJSTERVELD, O. P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. **Arch Ophthalmol**, v. 82, n. 1, p.10-14, 1969.

VANDERWERF, F. et al. Blink recovery in patients with Bell's palsy: a neurophysiological and behavioral longitudinal study. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 48, n. 1, p. 203-13, 2007.

VANDERWERF, F. et al. Eyelid movements: behavioral studies of blinking in humans under different stimulus conditions. **J Neurophysiol**, v. 89, n. 5, p. 2784-96, 2003.

VIETH, H; SALOTTI, S. R; PASSEROTTI, S. Guia de prevenção ocular em hanseníase. **Secretaria de Saude do Estado de São Paulo**, Ministério da Saude, 2009.

VISSCHEDIJK, J. et al. Mycobacterium leprae--millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. **Trop Med Int Health**, v. 5, n. 6, p. 388-99, 2000.

WAMBIER, S. P. et al. Spontaneous Blinking Kinetics on Paralytic Lagophthalmos After Lid Load with Gold Weight or Autogenous Temporalis Fascia Sling. **Curr Eye Res**, p. 1-8, 2015.

WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st century. **Clin Microbiol Rev**, v. 28, n. 1, p. 80-94, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 89, n. 36, p. 389-400, 2014.

WU, Z. et al. The effects of mild ocular surface stimulation and concentration on spontaneous blink parameters. **Curr Eye Res**, v. 39, n. 1, p. 9-20, 2014.

ZEEV, M. S.; MILLER, D. D.; LATKANY, R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. **Clin Ophthalmol**, v. 8, p. 581-90, 2014.

8. Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA
PARECER CONSUBSTANCIADO		
<p>Parecer Nº. 184/09 Pesquisador (a) Responsável: Romero Henrique Carvalho Bertrand Equipe executora: Romero Henrique Carvalho Bertrand; Antonio Augusto Velasco e Cruz; Maria da Gloria Vasconcelos e Adriana Leite Xavier Bertrand Tipo de Pesquisa: Conclusão do Curso Registro do CEP: 394/09 Processo Nº. 005592/2008-10 Instituição onde será desenvolvido: Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello – IMOAB Grupo: III Situação: APROVADO</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia 20.03.09 o processo Nº. 005592/2008-10, referente ao projeto de pesquisa: "Avaliar alterações oftalmológicas de pacientes hansenianos dentro e fora do registro ativo da Secretária de Saúde", tendo como pesquisadora responsável Romero Henrique Carvalho Bertrand, cujo objetivo geral é "Identificar a frequência das alterações oftalmológicas em pacientes hansenianos cadastrados e não cadastrados no registro ativo da secretária de saúde do estado do Maranhão".</p>		
<p>Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como APROVADO, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.</p>		
<p>Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, relatório parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.</p>		
<p>São Luis, 15 de maio de 2009.</p>		
<p> Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Universitário da UFMA <i>Ethica homini habitat est</i></p>		
<hr/> <p>Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luis – Maranhão Tel: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br</p>		

ANEXO B

FICHA DE AVALIAÇÃO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino Raça: () Branco () Negro () Pardo

CRITÉRIOS CLÍNICOS-LABORATORIAIS

Idade de Início da doença: _____ Duração da Doença: _____

Fases do tratamento atual específico: () Ativo () Inativo

Forma Clínica da Hanseníase: () Virchowiana () Dimorfa () Indeterminada () Tuberculoide

AVALIAÇÃO DO FILME LACRIMAL

TRFL	OD	segundos	Normal () Anormal ()
	OE	segundos	Normal () Anormal ()
SCHIRMER	OD	segundos	Normal () Anormal ()
	OE	segundos	Normal () Anormal ()
LISSAMINA	OD Positivo () Negativo ()		OE Positivo () Negativo ()

TESTE DE SENSIBILIDADE CORNEANA

OD	OE
Imediata ()	Imediata ()
Retardada ()	Retardada ()
Ausente ()	Ausente ()

TESTE DA FUNÇÃO PALPEBRAL - teste da força muscular

Graduação da força muscular do orbicular
() 0 (não há contração palpebral)
() 1(há só contração palpebral – sem movimento palpebral)
() 2 (oclusão palpebral parcial)
() 3 (oclusão palpebral completa sem resistência)
() 4 (oclusão palpebral completa com resistência parcial)
() 5 (oclusão palpebral completa com resistência máxima)

9. Apêndice

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Análise da relação entre as alterações do piscar espontâneo e as alterações de superfície corneana em pacientes hansenianos.

Nome Sr. (a) _____
Idade _____ Sexo: _____ Naturalidade: _____
Endereço: _____ Telefone: _____
Profissão: _____ RG: _____

O senhor(a) foi Selecionado(a) a participar do projeto "Análise da relação entre as alterações do piscar espontâneo e as alterações de superfície corneana em pacientes hansenianos". O(a) Sr.(a) foi plenamente esclarecido (a) de que ao responder as questões que compõem esta pesquisa, estará participando de um estudo que tem como objetivo identificar as alterações palpebrais e de superfície ocular que alterem o piscar em pacientes hansenianos.

Foi ainda informado(a) que será submetido(a) à realização de um exame oftalmológico, obedecendo a um protocolo pré-determinado pelos autores, que consiste em: identificação do paciente, interrogatório dirigido sobre alguns aspectos da sua doença, ectoscopia, teste da sensibilidade corneana, medida da acuidade visual, biomicroscopia do segmento anterior, tonometria de aplanção, testes que avaliam a lágrima. Sendo assim, os procedimentos não representam nenhum tipo de risco.

Sua participação não é obrigatória, e caso o(a) Sr.(a) venha a aceitar a participação nesta pesquisa, estará garantido que poderá desistir a qualquer momento, sem nenhuma penalidade, retirando seu consentimento.

Foi esclarecido ainda que, por sua participação ser voluntária e sem interesse financeiro, o(a) Sr.(a) não receberá nenhuma remuneração.

Os dados referentes ao(a) Sr.(a) serão sigilosos e privados, sendo que o (a) Sr. (a), em casos de dúvidas, poderá solicitar informações durante todas as fases da pesquisa entrando em contato com algum dos pesquisadores.

A coleta de dados incluirá entrevistas e exame clínico individual, garantindo-se privacidade e confidência das informações, e será realizada pelo pesquisador cujos contatos para esclarecimento se encontram citados abaixo.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Médico Prof. Ms. Adriana Leite Xavier Bertrand

ENDEREÇO:

Hospital Universitário Presidente Dutra - UFMA. Rua Barão de Itapary, 227, Centro. CEP: 65020-070. São Luís - MA.

TELEFAX

PESQUISADOR PARTICIPANTE

Cel (98) 981155797

Telefone: (98) 2109-0990

São Luís, _____ de _____ 2014.

Pesquisador Responsável
Dr. Adriana Leite Xavier Bertrand

Voluntário
(Ciente e de acordo)

Anexo de Publicação

Spontaneous eyeblink and ocular surface changes in leprosy.

Adriana Leite Xavier Bertrand, MD.^{1,2}, Antonio Augusto Velasco e Cruz, MD; PhD.^{3,4}, Denny Marcos Garcia, MD; Ph.D. ^{3,4}, Romero Henrique Carvalho Bertrand, MD; PhD.²

¹Department of Medicine I, University Study Center of Maranhão (CEUMA), São Luís, Maranhão, Brazil.

²Department of Surgery Clinic I, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brazil.

³Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (USP-RP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

⁴Craniofacial Research Support Center - University of São Paulo, Paulo (USP-RP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

No conflicts of interest

Keywords: Leprosy; Blink; Ocular surface; Orbicularis function; Eye changes

Corresponding Author:

Antonio Augusto Velasco Cruz, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, and Head and Neck Surgery, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo – Brazil. Address: Av. Bandeirantes, 3900, 14049-900 - Ribeirão Preto, SP - Brazil. Phone: +55-16-3602-2865. Fax: +55-16-3602-2860. E-mail: aavecruz@fmrp.usp.br

Abstract

Purpose: To evaluate the relationship between blink and ocular surface in leprosy. **Methods:** It was realized tests for ocular surface, orbicularis function, corneal sensitivity and eyelid spontaneous blink recording through an image video system. **Results:** 56 patients were analysed, 69.6% were male, with 55.96 years (± 16.63 SD); 71.4% multibacillary; 73.2% were out of active registry. 43 had significant interocular symmetry of the involvement of facial and trigeminal nerves ($p = 0.11$), High correlation between the measurements of amplitude blink of the eyes ($r = 0.90$). In 12.5%, BUT was < 10 seconds (one was under 5). Ocular surface suffering was evidenced in 14%, sensitivity corneal changes in 51.8%. Overall average blink rate was 17.0 ± 2.6 blinks/min and it was not statistic different according to the tests. Amplitude, effectiveness, maximum velocity and horizontal scrolling were different according to orbicularis function. In the group with lagophthalmos, the maximum velocity blink was 27 ± 67.7 mm/s ($t = 2.08$, $p = 0.04$) and horizontal displacement was 0.9 ± 0.8 mm ($t = 1.99$, $p = 0.05$). The main sequence had linear behavior in all cases (mean 20.25 ± 6.9 , $p = 0.94$). **Conclusion:** Although leprosy patients do not have a different rate of the normal population, blink characteristics shows decrease, mainly in maximum velocity and horizontal scrolling. The majority had corneal sensitivity reduced but fewer showed signs of ocular surface suffering, especially those with orbicularis function preserved. Changes in corneal, eyelid and ocular surface do not seem to follow a linear relationship in leprosy.

Introduction

Global prevalence of leprosy at the end of the first quarter of 2014 was estimated at 0.32 per 10,000 population.¹ Ocular involvement in leprosy is estimated to be about 70-75% of patients, being that 10-50% of these have severe eye symptoms and blindness occurs in approximately 5% of the total.²

Attributed the ophthalmological clinical leprosy to the direct action of the bacillus in the eye, in addition to the facial and the trigeminal nerves lesions (ophthalmic branch), beyond hypersensitivity injuries.³ The cornea is a target organ, directly or indirectly, through the spread of bacilli exogenously, hematologic or neurogenic,⁴ and its injury was the leading cause of blindness among the lepers and that can easily be prevented.^{5, 6, 7, 8}

Eyelid involvement in corneal opacity is easily explained either by the presence of lagophthalmos or by other changes such as eyelid and even entropion and, trichiasis, which are frequent complications of leprosy and can lead to exposure keratitis, ulceration and / or corneal anesthesia.^{5, 8}

In leprosy, lagophthalmos results from classical mechanics which can cause blink changes⁹ with significant repercussions on the tear film and ocular surface of these patients, since this promotes spreading of the tear across the corneal surface, the temporal sense for nasal, until its drainage through the lacrimal point¹⁰ the blink rate, interval interblink (IIB) and tear film breakup time (BUT) assist in regulating the ocular surface integrity.^{11, 12, 13}

Besides some authors analyzed the tear film of leprosy,^{14,15} and others had studied the blink,^{16, 17, 18} there is poor knowledge about the dynamic relationship

between the eyelid movement and the corneal surface in these patients; and the exact interaction between them remains obscure.

Because of the impact of ocular damage in quality of life carrier of leprosy patients and the possibility of these to be directly related to eyelid and an ocular surface changes and the interaction between them in these patients; All this associated with fact of the process is not yet well defined and the pioneering of use new techniques for blink and ocular surface analysis in leprosy patients, this study was conducted.

Methods

Study Population

Were considered potentially eligible for the study, all patients with leprosy, in and out of the active record disease, in São Luís, Maranhão, Brazil.

A cross-sectional descriptive study was realized at the Ophthalmology Clinic at Federal University Hospital. The project was previously approved by the Research Ethics Committee of the University. The study participants were invited by the hospital social service. All them signed informed consent term and have been informed that they could withdraw from the study at any time, without this implying in any harm to them.

The criteria for non-inclusion were: previous eyelid surgery, use of periorbital botulinum toxin, the presence of blepharospasm or finding of any change that could influence the eyelid dynamic, bilateral blindness or severe low visual acuity (VA) in both eyes according to the classification WHO, patients with

glaucoma or intraocular pressure (IOP) at the time of the examination, patients using any eye drops, including lubricants and holders of neuropathies, like diabetic or ocular comorbidities previously diagnosed, like corneal dystrophy, for example.

Ninety leprosy patients were recruited and of this total, 68 patients appeared for the exam, but for not fulfill inclusion criteria or because loss of important data for analysis, 56 patients remained in the study.

Data Collection

The patient was intended to carry out a directed questioning about the main signs and symptoms related to visual apparatus and relevant informations, like use of medications, including eyedrops and previous eyelid surgery.

Ophthalmology protocol

All patients were submitted to na ophthalmology evaluation by the same examiner including: measure of visual acuity, ectoscopy, slit lamp examination, test of ocular surface and tear film integrity, clinical observation of the eyelid and the degree of orbicularis function, corneal sensitivity test, measure of margin reflex distance and intraocular pressure, besides the recording of eyelid spontaneous blinking through an image video system.

Snellen optotypes was used from a projector, placed at a distance of six meters from the patient to measure visual acuity. The biomicroscopy was performed with slit-lamp Topcon (Tokyo Optical Co. Ltd, Tokyo, Japan) to evaluate the eyelids, conjunctiva, cornea, iris, sclera, crystalline beyond the tear meniscus and the tonometry was performed with Goldmann applanation tonometer Haag-

Streit (Haag-Streit Holding AG, Bern, Germany) by applanation method under topical anesthesia. It was considered normal between 6 and 20 mmhg.

Test of ocular surface and tear film integrity

The Schirmer II test was conducted with a millimeter filter paper of 5 mm width and 35 mm length (Ophthalmos S/A, São Paulo, Brazil). It was folded to 5 mm of the end and placed in the lateral third of the lower eyelid edge patient who stood with eyes closed. The paper reading was taken after 5 minutes. Measures less than 10 mm were considered abnormal, suggesting quantitative deficiency of tear secretion, and less than 5 mm were considered diagnostic of dry eye.

The break up time (BUT) was obtained after instillation of fluorescein 5 µL of 2% (Allergan Inc, Irvine, California). With the approach of a focus of cobalt blue light on the slit lamp, the individual was asked to blink and it was noted in seconds the time between this and the breaking point of appearance in the tear film.

Altered values were considered less than 10 seconds.

The pattern of staining the ocular surface with lissamine green was observed after instillation of 10 µL of dye 1% (Ophthalmos S/A, São Paulo, Brazil), in the lower fornix without topical anesthesia to avoid false-positive results. For interpretation, the Bijsterveld scale was used.¹⁹

Corneal sensitivity test

We used the filament Cochet-Bonnet esthesiometer (Luneau Ophthalmologie, Paris, France) to assess corneal sensitivity with the nylon rod device length <35 mm. Slit lamp, it was leaning against the superior temporal

region of the patient's cornea, without topical anesthesia, as his eyes were in primary position. We decided simply by categorizing the response: immediate, delayed or absent.²⁰

Margin Reflex Distance Measure (MRD)

The distance from the pupil center straight, perpendicular to the eyelid edge was measured in millimeters (mm) using the NIH image program from photos obtained from patients with digital camera (Canon Inc, Tokyo, Japan).

Measure the degree of orbicularis oculi muscle function (OOMF)

The patient was solicited to do a strong voluntary eyelid and then it was forced to open by the examiner hand, who checked the the presence of Bell's reflection and the force required for the opening of the eyelid.

According to resistance force, the orbicularis function was graded: 0, when there was no eyelid contraction, 1, when there was only contraction but without movement, 2, when there was partial eyelid closure, 3 when there eyelid closure complete without resistance, 4, when there was complete eyelid closure with partial resistance and 5 when there was complete eyelid closure with maximum resistance.²¹

The recording of eyelid spontaneous blinking through an image video system

A large living room, clear, isolated, with room ventilation was used an imaging method for video for the measurement of spontaneous blinking eyelid.

A copper wire of 4.85 mm in diameter and negligible weight (coil) with an LED (Light-Emitting Diode), measuring 2x1x1 mm, blue color was posted on the individual eyelid skin in its central region, pre-tarsal and about 1mm of the eyelid margin, with adhesive suture tape (Steri-Strip 3M®) without causing him discomfort, with not interfere with the physiological dynamics of the eyelid analyzed (Figura 1).

The head of the individual was positioned comfortably adapted chincup, with support for the frontal region, while the individual watching an informative video for five minutes while his eyelid movements were recorded.

The detachment of LED was tracked during movement of the upper lid through image processing techniques, using XY coordinates, in pixels and then it were stored and converted into millimeters using a reference mark on the image captured and processed by specific software developed in Matlab 7.0 (MathWorks, Natick, MA, USA).

The video of the upper eyelid movement was stored in MPEG (Moving Picture Experts Group), 800x350 pixels, 150 dpi (dots per inch) color system RGB (Red, Green, Blue), with a frequency of 120 frames per second, through a portable computer Sony VAIO (Sony Corporation, Tokyo, Japan). Each video frame has been analyzed as a separate image.

The log analysis was performed of the coordinates by second software that automatically detects the movements of spontaneous blinks based on the first derivative signal.

After detecting the start and end of the movement, the amplitude (mm) and maximum velocity (mm/s) of each spontaneous flash it was calculated. The

software allowed the conference and any corrections to the detected movements as shown.

There were also measured the rate for the movement of spontaneous blinking (blinks per minute) and the effectiveness of the flash using the Oculoplástica Lab Software Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, FMRP / USP.

Statistic analysis

Statistical software JMP 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and MicroCal Origin Pro 9.1 (OriginLab, Northampton, MA, USA) were used.

Demographic and clinical characteristics were summarized using descriptive statistics. For all statistical tests, confidence interval (CI) was 95% and the alpha level of significance was 0.05 ($p < 0.05$).

Results

Of the 56 patients studied, 69.6% were male. Mean respondent age was 55.9 years (range 17-86, standard deviation [SD] 16.6). According to the color of skin, 46.4% ($n=26$) said they were black, 28.55% mulattos and 25 % white. Seventy one percent presented the multibacillary form of the disease and 73.2% ($n=41$) were out of the disease active record of the state health department.

There has been a significant association of interocular symmetry of both the involvement of the facial nerve, represented by the force of the orbicularis muscle, according to clinical analysis, as trigeminal related to the sensitivity of the cornea in this patients, once 43 of these showed symmetry of the involvement of the two

cranial nerves. The symmetry of facial paralysis was confirmed by the flashing amplitude measures, where the high correlation between them ($r = 0.90$) is evident. And because of the high symmetry interocular major clinical parameters of leprosy complications in patients, we opted for the monocular data analysis.

The distribution of the sample tear film breakup time, we found only 7 (12.5%) eyes with $BUT < 10$ secs, and only one eye was < 5 sec, with most patients with values from 10 to 14 seconds.

The distribution of tear production assessed by the Schirmer test showed that most had values greater than 10 mm.

It was shown ocular surface pain in approximately 14.3% of the eyes. In relation to changes in sensitivity, these were more prevalent, with 51.8% of eyes showing some degree of decreased sensitivity. In Table 1 shows the relationship of the result of lisamine green test with the other study variables.

Interestingly, the presence of ptosis in the sample with 8.9% of eyes showing $DMR < 2.5$ mm. The mean of MRD was 3.8 ± 3.0 mm.

Distribution of clinical categorization of the orbicularis force is noted that only 5 (8.9%) eyes had incomplete occlusion of the eyelid or lagophthalmos slot, and none of these were classified as total.

The decrease of contraction of the orbicularis without lagophthalmos was observed in 26 eyes (46.5%) and in 9 of these, approximately 16.1%, this deficit was considered mild and in 17 subjects (30.4%), this decrease was considered as moderate.

The average lagophthalmos was 2.88 ± 0.78 mm, showing a magnitude of mild to moderate in the sample evaluated. Only one patient had incomplete occlusion bilaterally.

Overall average of the patients blink rates was 17.0 ± 2.6 winks / min, and the figure 16 below, exemplifies the records of spontaneous flashes of four representative leprosy patients in the sample, with different degrees of strength the orbicularis.

Of the 56 eyes examined, they could get flash-records in 54 patients. He excluded a patient with normal orbicularis strength and other moderately altered strength. In these patients not checked the records were unreliable because of the magnitude of dermatochalasis that obliterated the light stimulus used to detect the eyelid movements.

The distribution of the slit occlusion percentage due to the amplitude of blinking moves the sample showed that 61.1% of individuals were concentrated between 40 and 70% of eyelid closure.

When we analyze the rate of blinking according to the result of Lissamin green test, we observed an average rate of 16.0 ± 2.8 for patients with negative results and an average of 23.2 ± 6.8 to the result with positive ($t = 0.961$, $p = 0.3407$).

Regarding corneal sensitivity, the average of the sample rates were 14.6 ± 3.8 for patients with immediate response and 19.2 ± 3.6 for those with altered responses ($t = 0.875$, $p = 0.3857$) (Figure 2).

According muscle tone, means of winks rates were 16.2 ± 3.1 and 19.5 ± 5.2 for patients with normal and abnormal function orbicularis, respectively ($t =$

0.539, $p = 0.592$) and it has not been observed, so statistical difference between these groups. We note the difference between the strokes of patients with different degrees of orbicular force (Figure 3).

We can see (Figure 4) the data of the kinetics of flash four leprosy patients, where we realized that, despite the number and range of motion are different between individuals, the relationship between the amplitude and maximum speed of flashes (main sequence) had a linear behavior in all cases, ie showed a proportional relationship between these two variables.

The distribution of the slopes of all individuals in the sample, the average was 20.25 ± 6.9 SD. The steepness was similar although there was great variability in the range between leprosy.

When we relate the different MOO forces with the rate, amplitude, maximum speed, horizontal displacement and effectiveness of blinking, we observed that the average of the group with normal orbicularis function, ie, grade 5, the average of the other groups were higher. And when comparing subjects with normal orbicularis function with those presenting lagophthalmos, ie, muscle strength grade 2, there was a statistical difference in maximum speed and horizontal displacement (Figure 5), the latter presented a greater disparity between the groups (Figure 6).

Discussion

In this study, 69.6% of the total sample were men. Studies shows males as the most affected, reaching a ratio of 2:1 when compared to females^{7,22,23,24,25},

although other authors have found occurrence equal between the sexes;²⁶ and some even advocate a female predominance^{6,27,28,29}.

A minor concern with body and lack of public policies to encourage, specific to the male audience could contribute to poor diagnosis, which could explain the female predominance in some studies³⁰. And besides, men seem to be at higher risk of exposure, greater social contact, frequent exposure to hazardous environments and are more susceptible to form MB^{31,32}.

Most patients, 71.4% had multibacillary form of the disease, a fact that may be explained by a delay in diagnosis, because these individuals have a high bacterial load and can eliminate bacilli to the external environment²⁵, promoting the maintenance of the epidemiological chain of leprosy, especially in the state of Maranhão, classified as hyperendemic area, with a rate of 5.22³³, where this study was conducted.

The ages of the patients in our study ranged from 17 to 86 years with an average of 55.96 ± 16.63 years. The presence of very young patients shows that the disease affects people of productive age, bringing a large socioeconomic impact, similar to what was observed by Oliveira et al²², which also extolled the high disabling potential disease and may interfere drastically in social life and productive working of leprosy patients.

According to the color of the skin, almost half of our sample, 46.4% said they were black, 28.5% mulatto and 25% white. This can be attributed to geographical determinants with population variations, although some authors have identified variations between ethnic groups living in the same region³⁴. Another important factor to be considered is the social inequality in the region, where black

people may have more difficult access to health services or reside in places with a greater number of people and poor sanitation, which may be easing spread of the disease among them^{24,27,35}.

When taken into account the status of the individuals in the register of health department of the state of Maranhão, 73.2% of the analyzed were out. That is, they had completed treatment recommended by the Ministry of Health.

Since the complications of leprosy have been shown frequently, even in treated patients and particularly in those with the lepromatous or MB form^{7,36,37}, as noted in the sample, this explains the predominance of individuals outside of active disease record, because the changes, especially the ophthalmological, make these always remain linked to health services.

It has been observed in patients, a significant association of interocular symmetry of both the involvement of the facial nerve, represented by the force of the orbicularis muscle according to clinical evaluation as trigeminal, which itself is related to the sensitivity of the cornea. Among the subjects, 76.7% of these showed symmetry of the involvement of the two cranial nerves, which was statistically significant. Other studies had also reported the symmetry of bilateral involvement of facial and trigeminal nerves, similar to that observed in our sample range 55-100% of cases^{1,38,39}. This evidence is based on the fact that facial nerve lesions were detected in proximal furcation main trunk^{40,41}.

Because of the high symmetry interocular major clinical parameters of leprosy complications in patients, as observed by us and by other scholars, we opted for the monocular data analysis, in order to avoid bias confounding.

The distribution of the tear film breakup time in the sample, showed 12.5% of eyes to result less than 10 seconds in only one eye, this was less than 5 seconds, while the Schirmer test was altered in only 8.9 % in our series.

The BUT is a widely used test, minimally invasive, reproducible and seems to be more reliable than the Schirmer test when correlated with other tests in different diseases. One possible reason for this arrangement is that its score may vary according to a large number of factors such as the area of the exposed ocular surface, volume of the tear film, purification, among others, and there is no widely accepted a cutting pattern for the values to be adopted⁴².

In our study we determined 10 seconds as the cutoff value used in most studies published in the literature⁴³. Koshy and colleagues had observed that there was no statistically significant difference in the TS in patients with leprosy patients, however, the BUT had also been relevant when comparing the multibacillary forms and paucibacillary, the first of which had higher incidence of below 10 seconds¹⁵.

Moreover, the presence of lagophthalmos and decreased corneal sensitivity, BUT also showed lower and statistical significance values¹⁵, suggesting that even the amount of tears not being affected, as demonstrated by the TS, the adequate and prolonged wetting of the cornea is deficient in many leprosy patients.

Although not statistically significant, BUT proved to be much more informative than the TS in leprosy and lagophthalmos patients. This data was against other literature, as a study showed that 47.2% of altered BUT and only 25.4% of TS changed in the same leprosy patients with dry eye complaints¹⁴.

The test Schirmer, alone, does not seem to be a good test for the diagnosis of dry eye due to reflex epiphora which may result in misdiagnosis of normalcy in affected people⁴³, so we have opted for the use of local anesthetic, as well as the request for closure of the eyes during the examination, minimizing thus the corneal and ciliary external stimuli.

The suffering of the ocular surface was observed in 14.3% of eyes in our analysis. Given this obtained through the positivity rate lissamine green dye.

There are no reports in the literature of the use of this dye in leprosy patients for statistical comparison, however, rose bengal had been used in such patients, with a value of 21.7% positivity in a sample of 32 eyes⁴⁴. The rose bengal test was employed in this study, to evaluate the vitality of the corneal epithelium and conjunctiva, indirectly by measuring tear secretion⁴⁵, as well as lissamine green.

Thus when comparing the fluorescein dye observed that, used in BUT, concentrated between the live cells thus stained areas represent a lack of epithelial cells, including cell death⁴⁶. While this is useful in identifying superficial epithelial erosions, it is not very sensitive or specific measure and can not be therefore distinguish damage related to dry eye damage caused by other etiologies⁴⁷.

Since the Rose Bengal and lissamine stain corneal and conjunctival cells which lack a healthy protective barrier type mucin, thereby identifying the damaged epithelial cells, however, these tests also, although more sensitive and specific, are not unique dry eye⁴⁸. Although both dyes are effective in detecting the

ocular surface changes^{49,50}. Green Lissamine is generally better tolerated by patients than Rose Bengal⁵¹, hence the choice of this dye.

The dry eye disease is a multifactorial condition involving changes in the volume and composition of the tear and the integrity of the ocular surface, with various symptoms and different risk factors⁵², it has been reported a prevalence of 4.1% to this in leprosy⁵³.

It is well known that the results of diagnostic tests poorly correlate with each other and a possible reason for this disparity is that the heterogeneity of causal factors of dry eye, induce different changes in the underlying mechanisms that control the physiology of the ocular surface and lacrimal gland⁵⁴.

Interestingly, the presence of ptosis in the sample in 8.9% of eyes, and this abnormal position of the eyelid may be due to the infiltration of *M. leprae* in the eyelid or through the cranial nerve III of involvement that is responsible oculomotor the innervation of the SPLM⁵⁵.

In our series, we observed that 53.5% had some degree of change of the orbicularis muscle strength and that only 8.6% of eyes had incomplete occlusion of the eyelid closure, ie lagophthalmos. Which is considered one of the most frequent complications of leprosy in the world literature it is possible to find an instance ranging from 4.2% to 20%^{56,57}.

Patients who evaluated showed 51.8% of eyes with some degree of decreased corneal sensitivity. Other authors report rates ranging from 13.3% to 40,2%^{56,58}. According Hieselaar et al, a significant decrease in corneal sensitivity occurs mainly in MB patients, patients with lagophthalmos or iritis, although this

may also occur in forms paucibacillar⁵⁹. This may explain a high incidence of this change in our assessment, since there was prevalence of multibacillary.

Due to infection by *M. leprae*, the cornea may suffer directly (opacification of the nerves, avascular and interstitial keratitis, pannus formation, partial or total anesthesia, and calcium deposits and lipids) and indirect (may be exposed, affected by keratitis, ulceration and secondary infections, and accidental injury), the opacity of the corneal nerves a transitional phenomenon, only viewed with magnification and that begins with the superior temporal quadrant, extending to other areas and can occur from beginning or through recurring processes⁶⁰. That's why this was the place of choice for the test in this research.

The reduction in sensitivity can result from mechanisms as the damage of the ophthalmic division of V pair which occurs in immune reaction type I or reaction type II, which leads to paralysis of the VII pair lesion of the long and short posterior ciliary and sub-epithelial keratitis, but although these mechanisms are well established, the correlation between the loss of corneal sensitivity and the change of the orbicularis oculi muscle has not been defined, nor confirmed in leprosy⁵⁹.

Type I reaction occurring in a dermatome on the zygomatic region innervated by the trigeminal nerve root of the maxilla often involves the facial nerve and subsequently leads to lagophthalmos, which would be explained by numerous neural anastomoses between the two branches. If indeed, the second branch trigeminal innervate the inferior cornea, that would explain how lagophthalmos and hypoesthesia of the cornea would be results of a type I reaction to the zygomatic area⁶¹.

Presumably a positive relationship between the weakness of the orbicularis oculi muscle and loss of corneal sensibilidade. This correlation could not be confirmed in this study, possibly due to sample size.

The decrease in the blink rate and lagophthalmos would be directly related to nerve damage, resulting in weakness of MOO, arising from the injury of the zygomatic arch of the facial nerve³⁶ and eye injuries. *M. leprae* infiltration do not usually develop after treatment of the disease, however, the chronic nerve damage may progress⁵⁸.

Some studies found a good corneal sensitivity in the presence of a moderate lagophthalmos not evolved to exposure keratitis⁶², suggesting that this was a factor in the onset of corneal lesions over the eyelid function. And besides, seems that in most patients, the corneal defense mechanism (Bell's phenomenon), in which the eyeball, commonly wheel up during sleep or when the patient tries to close his eyes, compensating for the inability of the closing of the eyelids and explain the maintenance of corneal integrity, even in the presence of the orbicularis muscle strength damage⁶³.

The corneal esthesis would also be an important factor in tear production⁶⁴, with a consequent decrease in this secretion could lead both to keratoconjunctivitis sicca appearance and dry eye, as to a change in the blink rate, which has been observed, for example, a study conducted by Lewallen, where he observed 24.8% of blink changes in patients with hansen⁵⁸.

The overall average of blink rates of leprosy patients in our study was 17.0 $\pm$ 2.6 blinks / min. The nerve endings of the cornea from the trigeminal nerve respond to drying and irritation of the surface, increasing the blinking rate in

normal subjects⁶⁵, and this reflection would be at least partially inhibited in leprosy patients², which could explain the maintenance of blinking rate in the sample.

According to some authors, the ocular surface conditions modulate unequivocally the blink rate, the number of flashes but the gap between them^{66,67}. However, the rate and the amplitude were not directly associated with the results of some of the most commonly used objective tests in the evaluation of the tear film in normal individuals, according to some authors, even when the tear film integrity was clearly compromised⁶⁵.

The spontaneous blink is not a stereotypic movement and there is considerable individual variability in the amplitude of this movement, and therefore to quantify the slope of the relationship between the maximum speed and the amplitude of the closing phase is relevant, since it is assumed that this would be indicative the activity of motor neuron connected to MOO⁶⁸, may be altered in leprosy.

Conclusion

The blink rate of leprosy patients in our study did not differ from the normal population. The blink changes in leprosy patients showed a reduction of the maximum speed and the horizontal displacement, when were present changes of the orbicularis muscle strength, which were more evident in the presence of lagophthalmos.

The sensitivity of the cornea appears to be the determining factor of ocular surface conditions in leprosy patients, taking the eyelid a more important role, in the advanced stages of commitment of the orbicularis muscle.

Among the tests for evaluation of tear and ocular humidification condition, the green lissamine test showed a higher sensitivity for the detection of the ocular surface changes in leprosy.

References

1. Kumar B. World Leprosy Day 2015: renewing commitment for a leprosy free world! Indian J Med Res. 2015;141(1):1-4.
2. Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. Clin Dermatol. 2015;33(1):79-89.
3. Mondal KK, Biswas S. Review of ocular leprosy. J Indian Med Assoc. 2006;104(7):401-3, 7.
4. Mpyet C, Solomon AW. Prevalence and causes of blindness and low vision in leprosy villages of north eastern Nigeria. Br J Ophthalmol. 2005;89(4):417-9.
5. Angelucci R, et al. Analysis of the main ocular manifestations of leprosy patients in the North and Southeast of Brazil. Rev Bras Oftalmol, 2007;66(4):236-41.
6. Ebeigbe JA, Kio F. Ocular leprosy in institutionalized Nigerian patients. Ghana Med J. 2011;45(2):50-3.
7. Malik AN, Morris RW, Ffytche TJ. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. Eye (Lond). 2011;25(6):740-5.
8. Salem RA. Ocular complications of leprosy in yemen. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012;12(4):458-64.

-
9. Khandpur S, Robertson SJ, Rao PS. Ocular morbidity in leprosy patients with lagophthalmos. *Indian J Lepr.* 2009;81(1):1-4.
 10. Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(4):507-16.
 11. Ousler GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. *Cornea.* 2008;27(5):509-13.
 12. Schellini SA, Sampaio AA, Hoyama E, Cruz AA, Padovani CR. Spontaneous eye blink analysis in the normal individual. *Orbit.* 2005;24(4):239-42.
 13. Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. *Ocul Surf.* 2011;9(1):29-41.
 14. Lamba PA, Rohatgi J, Bose S. Evaluation of precorneal tear film in leprosy. *Indian J Ophthalmol.* 1987;35(5-6):125-9.
 15. Koshy S, Daniel E, Kurian N, Yovan P. Pathogenesis of dry eye in leprosy and tear functions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001;69(3):215-8.
 16. Ulvi H, Yigiter R, Yoldas T, Aygul R, Varoglu A, Deniz O. Using the blink reflex as measured by electromyogram to assess cranial nerve involvement in people affected by leprosy. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases.* 2004;72(4):486-91.
 17. Pandya SS. The blink reflex in leprosy. *Neurol India.* 1975;23(3):129-34.
 18. Mora-Brambila AB, Trujillo-Hernández B, Coll-Cardenas R, Huerta M, Trujillo X, V-squez C, et al. Blink reflex, H-reflex and nerve-conduction alterations in leprosy patients. *Lepr Rev.* 2006;77(2):114-20.

-
19. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(1):10-4.
 20. Vieth H, Salotti SR, Passerotti S. Guia de prevenção ocular em hanseníase. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima; s.d. p.7.
 21. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Manual de condutas para complicações oculares. Brasília: ministério da saúde, 2003.
 22. de Oliveira DT, Bezerra MM, de Almeida JA, Duthie M, Reed S, de Jesus AR. Neurological disability in leprosy: incidence and gender association in Sergipe, Brazil. *Geospat Health*. 2012;6(3):S125-9.
 23. Lanza FM, Lana FC. Decentralization of leprosy control actions in the micro-region of Almenara, State of Minas Gerais. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(1):187-94.
 24. Leite KKC et al. Perfil epidemiológico dos contatos de casos de hanseníase em área hiperendêmica na Amazônia do Maranhão. *Cad Saude Colet*. 2009;17:235-49.
 25. Aquino DM, Caldas AJ, da Silva AA, Costa JM. [Profile of leprosy patients in a hiperendemic area of Amazonian Maranhão, Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):57-64.
 26. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Klatser PR, Oskam L. Epidemiology of leprosy on five isolated islands in the Flores Sea, Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2002;7(9):780-7.
 27. Silva AR, Matos WB, Silva CC, Gonçalves EaG. [Leprosy in Buriticupu, State of Maranhão: active search for cases in the adult population]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(6):691-4.

-
28. Silva Junior GB, Daher EeF, Pires Neto RaJ, Pereira ED, Meneses GC, Araújo SM, et al. Leprosy nephropathy: a review of clinical and histopathological features. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(1):15-20.
 29. Eballé AO, Owono D, Book AU, Bella AL, Mvogo CE, Mba N. Prevalence and etiologies of visual handicaps in leprosy patients in the south of Cameroon. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:195-8.
 30. Melão S, Blanco LF, Mounzer N, Veronezi CC, Simões PW. [Epidemiological profile of leprosy patients in the extreme south of Santa Catarina between 2001 and 2007]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):79-84.
 31. Lastória JC; Putinatti MSMA; DIÓRIO SM. Índices baciloscópicos e morfológico na hanseníase após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). *Hansen Int*. 2006;31(1):15-21.
 32. Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, Levino A, Cunha MaG, Pedrosa V. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. *Rev Saude Publica*. 2008;42(6):1021-6.
 33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Manual de condutas para complicações oculares. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
 34. Alberts CJ et al. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organ*. 2011;89(7):487-95.
 35. Lima LS et al. Caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Caxias, MA. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7:74-83.

-
36. Daniel E et al. Incidence of ocular complications in patients with multibacillary leprosy after completion of a 2 years course of multidrug therapy. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):949-54.
 37. Parikh R et al. Ocular manifestation in treated multibacillary Hansen's disease. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2051-7.
 38. de Freitas MR, Said G. Leprous neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:499-514.
 39. Daniel E, Koshy S, Rao GS, Rao PS. Ocular complications in newly diagnosed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients: baseline profile of the Indian cohort. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1336-40.
 40. Turkof E, Tambwekar S, Kamal S, El-Dahrawi M, Mansukhani K, Soliman H, et al. Leprosy affects facial nerves at the main trunk: neurolysis can possibly avoid transfer procedures. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(5):1565-73; discussion 74-5.
 41. Richard BM, Jacobs JM. Facial nerve pathology in leprosy: searching for the proximal extent of the lesion in facial nerve biopsies. *Lepr Rev*. 1999;70(3):333-44.
 42. Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachette L, Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One*. 2014;9(5):e97921.
 43. Unlü C, Güney E, Akçay B, Akçalı G, Erdoğan G, Bayramlar H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1303-6.

-
44. Frazão KC, Picolo NB, Hanouche RZ, Santos PM, Santos RC. [Prevalence of dry eye in Hansen's disease patients from a colony hospital in Goiânia, Brazil]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):457-61.
 45. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 2001;45 Suppl 2:S221-6.
 46. Beckman KA, Luchs J, Milner MS. Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:43-53.
 47. Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:581-90.
 48. Bron AJ, Argüeso P, Irkeç M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res*. 2015;44:36-61.
 49. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens*. 2008;34(1):61-4.
 50. Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1953-7.
 51. Abelson R, Lane KJ, Angjeli E, Johnston P, Ousler G, Montgomery D. Measurement of ocular surface protection under natural blink conditions. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1349-57.
 52. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):108-52.
 53. Mvogo CE, Bella-Hiag AL, Ellong A, Achu JH, Nkeng PF. Ocular complications of leprosy in Cameroon. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):31-3.

-
54. Smith WC. Chemoprophylaxis in the prevention of leprosy. *BMJ*. 2008;336(7647):730-1.
 55. Citirik M, Batman C, Aslan O, Adabag A, Ozalp S, Zilelioglu O. Lepromatous iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(1):95-9.
 56. Daniel E, Koshy S, Joseph GA, Rao PS. Ocular complications in incident relapsed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients in south India. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51(2):155-9.
 57. Lavilla L, Castillo J, Domínguez AM, Rodríguez NA, Ascaso FJ, Cristóbal JA. Surgical treatment of bilateral paralytic lagophthalmos using scapha graft in a case of lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 2009;80(4):448-52.
 58. Lewallen S, Tungpakorn NC, Kim SH, Courtright P. Progression of eye disease in "cured" leprosy patients: implications for understanding the pathophysiology of ocular disease and for addressing eyecare needs. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(8):817-21.
 59. Hieselaar LC, Hogeweg M, de Vries CL. Corneal sensitivity in patients with leprosy and in controls. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(11):993-5.
 60. Allen JH, Byers JL. The pathology of ocular leprosy. I. Cornea. *Arch Ophthalmol*. 1960;64:216-20.
 61. Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev*. 1991;62(2):143-9.
 62. Hogeweg M. Eye complications in leprosy. *Trop Doct*. 1992;22 Suppl 1:15-21;57-9.

-
63. Cohen JM. [Ocular leprosy: a historical approach]. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(5):728-33.
64. John D, Daniel E. Infectious keratitis in leprosy. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(2):173-6.
65. Cardona G, García C, Seres C, Vilaseca M, Gispets J. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. *Curr Eye Res.* 2011;36(3):190-7.
66. Borges FP, Garcia DM, Cruz AA. Distribution of spontaneous inter-blink interval in repeated measurements with and without topical ocular anesthesia. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(4):329-32. Nakamori et al, 1997.
67. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):24-30.
68. Garcia DM, Barbosa JC, Pinto CT, Cruz AA. Estimation of spontaneous blinking main sequence in normal subjects and patients with Graves' upper eyelid retraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1434-42.

Legend Figures

Figure 1- (A) LED positioning in the upper eyelids. (B) Blue LED detected through image processing techniques. (C) Coordinates in pixels recorded with time resolution of 120 frames per second.

Figure 2- Distribution of mean blink rates of leprosy patients related to corneal sensitivity.

Figure 3- 30 seconds registration of typical of eyelid movement from 4 leprosy patients with different degrees of orbicular force (F2 to F5).

Figure 4- Relationship between amplitude and maximum speed (main sequence) of the spontaneous blink of 4 leprosy patients.

Figure 5- Representative images of the horizontal displacement of leprosy patients. A. Patient with orbicularis force preserved. B. lagophthalmos carrier patient.

Figure 6- Distribution of the mean amplitude, of the maximum velocity and the horizontal displacement of the blink, according to the clinical evaluation of the orbicularis function in leprosy patients.

Figure 1

Figure 2 **Figure 3**

Figure 4

Figure 5

Figure 6

Table 1 - Associations of green lissamine test with tear assessment tests, with the strength of the orbicularis muscle and the corneal sensitivity.

	Lissamine Test			p-value *	RC (IC)
	Positive	Negative	Total		
BUTL (seg)					
<10	8	5	13	p<0,0001	-
≥10	0	43	45		
	8	48	56		
Schirmer (seg)					
<10	6	1	7	P<0,0001	0,007 (0,0006 - 0,09)
≥10	2	47	49		
	8	48	56		
MOOF					
strength 2 e 3	7	7	14	p<0,0001	0,024 (0,002 - 0,229)
strength 4 e 5	1	41	42		
	8	48	56		
Lagophthalmos					
Present	3	2	5	P=0,0174	13,8 (1,84 - 103,32)
Ausente	5	46	51		
	8	48	56		
Sensitivity					
Normal	7	22	29	P=0,0524	0,12 (0,014 - 1,06)
Alterada	1	26	27		
	8	48	56		