

MARCUS AUGUSTO GOMES DE MATOS

**CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA
EM PORTADORES ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA: ANÁLISE COM LASER
CONFOCAL POLARIZADO**

**RECIFE
2003**

VIRTUS IN PAVIDA

MARCUS AUGUSTO GOMES DE MATOS



**CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA EM
PORTADORES ESQUISTOSSOMOSE HEPATOSPLÊNICA:
ANÁLISE COM LASER CONFOCAL POLARIZADO**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Nível Mestrado e Doutorado do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

ORIENTADOR

Dr. CARLOS TEIXEIRA BRANDT

PROFESSOR TITULAR DE CIRURGIA PEDIÁTRICA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

ORIENTADORA EXTERNA

Dra. LIANA MARIA VIEIRA DE OLIVEIRA VENTURA

DOUTORA EM OFTALMOLOGIA
COORDENADORA DA RESIDÊNCIA MÉDICA EM OFTALMOLOGIA
FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA

RECIFE

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Geraldo Marques Pereira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETORA SUPERINTENDENTE**

Prof. Heloísa Mendonça de Moraes

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Sílvio Romero Marques

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO
COORDENADOR**

Prof. Carlos Teixeira Brandt

VICE-COORDENADOR

Prof. Silvio Caldas Neto

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Prof. Antonio Roberto de Barros Coelho
Prof. Carlos Augusto Mathias
Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Moraes
Prof. Carlos Teixeira Brandt
Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo
Prof. Edmundo Machado Ferraz
Prof. Frederico Teixeira Brandt
Prof. Jairo de Andrade Lima
Prof. Joaquim Alves Norões
Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. Marcelo Silveira
Prof. Nelson Costa Rego Caldas
Prof. Oyama Arruda Frei Caneca
Prof. Renato Dornelas Câmara Neto
Prof. Ricardo José Caldas Machado
Prof. Salvador Vilar Correia Lima
Prof. Saulo Monteiro dos Santos
Prof. Sílvio Romero de Barros Marques
Prof. Tércio Souto Bacelar

Matos, Marcus Augusto Gomes de

Camada de fibras nervosas da retina
em portadores de esquistossomose hepatoesplência : Análise com
laser confocal polarizado / Marcus Augusto Gomes de Matos. –
Recife : O Autor, 2004.

Xix, ?? folhas : il., tab., fig.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CCS. Cirurgia, 2003.

1. Oftalmologia – Análise de método diagnóstico.
2. Portadores de esquistossomose mansônica – Análise da camada de fibras nervosas. I. Título

617.735

CDU (2.ed.)

UFPE

617.735

CDU (21.ed.)

BC2004-446

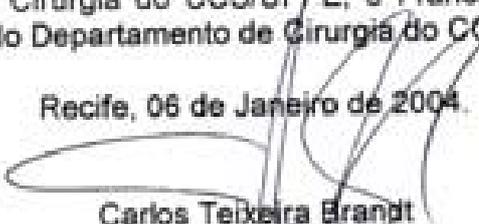


UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL DE MESTRADO E DOUTORADO

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, e a quem interessar possa, que a **DR. MARCUS AUGUSTO GOMES DE MATOS** – Turma 2002 – foi aluno do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, Nível Mestrado, Área de Concentração: Cirurgia Clínica e Experimental, defendeu tese intitulada: "CAMADAS DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA: ANÁLISE COM LASER CONFOCAL POLARIZADO", em 29.12.2003, às 9:00 horas, no Auditório Reitor João Alfredo, na Reitoria da UFPE, com o conceito de "APROVADO", emitido pela Banca Examinadora, composta pelos Professores: Salvador Vilar Correia Lima (Presidente), Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Silvio da Silva Caldas Neto, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e Francisco Assis Cordeiro Barbosa, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE.

Recife, 06 de Janeiro de 2004.


Carlos Teixeira Brandt

Prof. Carlos T. Brandt
1998 DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIRURGIA
NÍVEL DE MESTRADO E DOUTORADO
COP. 540001 014 FONE 3333.01

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais **João Batista de Matos e Ivonete Gomes de Matos** e irmãos **Pedro Alexandre Gomes de Matos** (in memorian) e **Márcia Alessandra Gomes de Matos**, tios e primos, pelo apoio incondicional.*

*Aos parentes e amigos, que por desígnios de **Deus**, não estão entre nós no momento do término desta tese, em especial a minha avó **Carolina**, tios **Pedro Paulo, Amaury Cavalcanti, Luciano Valença**, e primo **Luciano Valença Filho**.*

*Ao meu afilhado **Claudinho**.*

*A paciência de **Mirella Barreto**, que soube entender as minhas ausências.*

AGRADECIMENTOS

Aos **pacientes** que depositaram em mim sua confiança e emprestaram seus corpos para este estudo.

Aos meus orientadores **Dr. Carlos Teixeira Brandt e a Dra. Liana Maria de O. Ventura**, pelos exemplos de dedicação ao ensino e à pesquisa.

Ao **Dr. Rodrigo Almeida Vieira Santos**, pioneiro no estudo da camada de fibras nervosas da retina em pacientes esquistosomóticos.

À amiga e estudante do curso médico, **Cláudia Melo do Carmo**, grande responsável pela busca ativa dos pacientes.

Aos amigos, **Dr. Mauro Conrado**, que não mediu esforços para a realização dos estudos ultra-sonográficos e ao **Dr. Hellmann Dantas**, pela sempre disponibilidade para a realização dos exames de GDX[®].

Aos médicos que fazem a **FAV**, em especial, **Dr. André Pacheco, Dra. Márcia Trovão** que colaboraram diretamente com a realização deste estudo.

Aos médicos que fazem o **CLINOPE**, em especial aos amigos, **Dr. Thiago Menezes, Dr. Túlio de Luna Sampaio, Dr. Marcelo, Dr. Ernesto Torreão, Dr. Moysés Emery Lopes Filho, Dra. Jane, Dr. Natanael Amorim, Dra. Fernanda Berenger, Dr. Wedson, Dra. Adriana Rocha Barros**, que colaboraram direta e indiretamente, para a realização deste estudo.

À **Dra. Ana Lúcia Coutinho**, que abriu as portas de seu ambulatório especializado e fez sugestões, colaborando para a realização do estudo.

Aos amigos, **Dr. Balduino Guedes da Nóbrega Júnior e Dr. Guilherme Torreão de Sá, Dra. Eliane Eymael e Kátia Brunel**, decisivos para a minha vinculação ao programa de pós-graduação.

Aos meus preceptores médicos, **Dra. Sandra Dias, Dr. Eduardo Morizot e Dr. Carlos Escobar**, que tanto contribuíram para a minha formação profissional.

Aos amigos de residência médica, em especial aos médicos, **Dr. Abrahão da Rocha Lucena e Dr. Homero de Oliveira Costa**.

Aos amigos de turma do curso de mestrado, em especial, **Dra. Ângela, Dr. Maurílio, Dr. Mizael, Dra. Leonor, Dra. Patrícia Santos e Dr. Flávio Kreimer**.

Ao meu primo **Diogo (Interativa[®])**, pelas contribuições de informática.

À **Niége, Márcia e Mércia** pela contribuição organizacional.

À **todos** que colaboraram direta ou indiretamente na realização desta tese.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. LITERATURA.....	04
2.1 Histórico.....	05
2.2 Epidemiologia.....	06
2.3 Patogenia.....	07
2.4 Sintomatologia.....	07
2.5 Tratamento.....	08
2.6 Esquistossomose ocular.....	09
2.7 Considerações gerais sobre a retina.....	09
2.8 Anatomia e histologia da camada de fibras nervosas.....	10
2.9 Exame da camada de fibras nervosas da retina.....	12
2.10 Laser confocal polarizado.....	13
2.10.1 Princípios físicos da polarimetria.....	13
2.10.2 Polarimetria – comparação com medidas histológicas.....	13
2.10.3 Reprodutibilidade.....	15
2.10.4 Utilização clínica do laser confocal polarizado.....	16
3. MÉTODOS.....	19
3.1 Local da pesquisa.....	20
3.2 Desenho do estudo.....	20
3.3 Pacientes.....	20
3.4 Critérios de inclusão (oftalmológicos) de ambos os grupos.....	20
3.5 Critérios de inclusão do grupo de estudo (casos).....	20
3.6 Critérios de inclusão do grupo controle.....	21
3.7 Critérios de exclusão (oftalmológicos) de ambos os grupos.....	21
3.8 Critérios de exclusão do grupo de estudo (casos).....	21
3.9 Critérios de exclusão do grupo controle.....	21
3.10 Variáveis.....	22
3.11 Operacionalização da pesquisa.....	22

3.12 Exame oftalmológico.....	23
3.13 Exame de análise da camada de fibras nervosas da retina.....	24
3.14 Os parâmetros.....	25
3.15 Dados demográficos.....	27
3.16 Montagem do banco de dados e análise estatística dos resultados.....	28
3.17 Ética.....	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1 Dados quantitativos dos parâmetros da polarimetria.....	30
5. DISCUSSÃO.....	31
5.1 Escolha do tema.....	32
5.2 Justificativa de testar a hipótese.....	32
5.3 Considerações sobre os mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo ocular.....	33
5.4 Esquistossomose e sua influência sobre os mediadores da auto- regulação do fluxo sanguíneo.....	34
5.5 Desenho do estudo.....	35
5.6 Tamanho da amostra.....	36
5.7 Caracterização da amostra.....	36
5.8 Caracterização do grupo controle.....	38
5.8.1 Utilização da ultra-sonografia.....	38
5.9 Exame oftalmológico.....	39
5.9.1 Erro refracional.....	39
5.9.2 Exclusão de glaucomatosos.....	39
5.10 Uso do laser confocal polarizado no exame da camada de fibras nervosas da retina.....	41
5.11 Considerações sobre os resultados obtidos.....	42
6. CONCLUSÕES.....	43
7. REFERÊNCIAS.....	45
8. ANEXOS.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCS:	Centro de Ciências da Saúde
CLINOPE:	Clínica Oftalmológica de Pernambuco
F:	Feminino
FAV:	Fundação Altino Ventura
HOPE:	Hospital de Olhos de Pernambuco
M:	Masculino
mm:	milímetro
mmHg:	milímetro de mercúrio
mW:	Miliwatts
n:	Tamanho da amostra
nm:	Nanômetro
OD:	Olho direito
OE:	Olho esquerdo
OMS:	Organização Mundial da Saúde
UFPE:	Universidade Federal de Pernambuco
p:	Probabilidade de erro
P.A:	Pressão arterial
P.V:	Pressão venosa
µm:	Micrômetro
®:	Marca registrada
%:	Porcentagem
<:	Menor que
>:	Maior que
= :	Igual
+/- :	Mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição mundial do <i>Schistosoma mansoni</i>	06
Figura 2. Padrão normal em “dupla corcova” da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar.....	11
Figura 3. Desenho esquemático ilustrando o princípio físico da polarimetria.....	13
Figura 4. Observa-se a imagem fundoscópica (A), o mapa do retardo (B), o gráfico <i>Nerve Fiber Layer</i> (C), o gráfico <i>Deviation from normal</i> (D) e o quadro de parâmetros (E).....	27

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a camada de fibras nervosas da retina com laser confocal polarizado em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica. Realizou-se um estudo do tipo caso-controle com 50 olhos de 25 indivíduos esquistossomóticos da forma hepatoesplênica (15 masculinos e 10 femininos) com idades variando entre 37 e 73 anos (média de 51,6 +/- 9,6 anos) foram comparados com 46 olhos de 23 indivíduos que não apresentavam hipertensão porta (14 masculinos e 9 femininos) com idades variando entre 37 e 76 anos (média de 50,2 +/- 11,2 anos). Todos os pacientes, para serem incluídos no estudo, apresentavam ao exame oftalmológico: acuidade visual com melhor correção igual ou melhor que 20/40 (0,5); pressão ocular igual ou menor que 18mmHg; relação escavação / disco igual ou menor que 0,4 e com simetria da relação escavação / disco igual ou menor que 0,2, entre os discos ópticos. Utilizou-se o aparelho *GDxTM Glaucoma Scanning system[®]* (*Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, USA*). Foram obtidas duas imagens consecutivas, após ajuste de foco e brilho e centralização do disco óptico. A espessura da elipse foi determinada a uma distância de 1,75 diâmetro de disco para cada quadrante, na região peripapilar e, uma imagem média foi criada. Foram avaliados todos parâmetros emitidos pelo relatório do aparelho. Todos os parâmetros que representam médias: Média da espessura ($p = 0,01$), Média da Elipse ($p = 0,01$), Média superior ($p < 0,01$) e Média inferior ($p = 0,05$) e o que representa uma integral: Integral superior ($p = 0,05$), apresentaram diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos. Todos os outros parâmetros, que representam razões (Simetria, Razão superior, Razão inferior, Razão superior/nasal), modulações (Modulação máxima e Modulação da elipse) e cálculo especial (*Number*), não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Estes resultados demonstram haver, no grupo de estudo, uma diminuição homogênea na camada de fibras nervosas da retina, em todos os setores da região peripapilar. É possível que às mudanças hemodinâmicas causadas pela hipertensão porta sejam responsáveis pela perda difusa da camada de fibras nervosas da retina, nos pacientes esquistossomótico da forma hepatoesplênica, avaliados neste estudo.

ABSTRACT

It was evaluated the retinal nerve fiber layer thickness in patients with the hepatosplenic schistosomiasis mansoni with scanning laser polarimetry. It was performed a case-control study. The case group was represented by 50 eyes of 25 schistosomotic patients (15 males and 10 females), mean age of 51.6 +/- 9.6 years (range 37-73 years). The control group included 46 eyes of 23 non schistosomotic patients (14 males and 9 females), mean age 50.2 +/- 11.2 years (range 37-76 years). All eyes presented: best corrected visual acuity of 20/40 (0.5) or better; intraocular pressure of 18mmHg or less; cup disc ratio < 0.4 and symmetry cup disc ratio between fellow eyes < 0.2. It was used a GDxTM Glaucoma Scanning system[®] (Laser Diagnostic technologies, Inc., San Diego, CA, USA). Two consecutive images were obtained after adjusting the focus, the brightness and the centralization of the optic disc for each eye and the average image was selected for measurement. The margin of the optic disc was approximated by a circular band located 1.75 disc diameters from the center of the optic disc around the inner margin of the peripapillary scleral ring. All parameters were used for the study. The values of average thickness (p = 0.01), ellipse average (p = 0.01), superior average (p < 0.00), inferior average (p = 0.05) and superior integral (p = 0.05) were statistically significantly lower in the hepatosplenic form of schistosomiasis group than those in the control group. The others parameters those represents ratios (Symmetry, Superior ratio, Inferior ratio e Superior to nasal), modulations (Maximum modulation and Ellipse modulation) and the special parameter (The number) were not statistically significant. In the present study, the result suggests that case group had significantly damage to the retinal nerve fiber layer. The hepatosplenic schistosomiasis mansoni is responsible for lesions that can alter the systemic circulation. Therefore, hemodynamic changes of mansoni schistosomotic patients could affect the retinal nerve fiber layer.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma endemia mundial. Atualmente acomete 74 países e é estimado em 200 a 250 milhões de pessoas contaminadas em todo mundo¹⁻⁴. Apresenta prevalência elevada nas regiões tropicais e subtropicais, constituindo um importante problema médico-social²⁻⁹. Presume-se que haja no Brasil entre 2,5 e 7 milhões de portadores e destes, aproximadamente 800 mil, evoluem para a forma hepatoesplênica. No Brasil, Pernambuco é um dos estados que apresenta maior número de infectados, com estimativas em torno de 17 % da população^{6,9}.

A doença esquistossomótica pode se apresentar em um amplo espectro das formas clínicas, desde formas leves, assintomáticas, até formas graves e limitantes da doença^{2,3,10-12}. A hipertensão porta é uma das mais graves apresentações clínicas da esquistossomose. É secundária a reação inflamatória localizada nos ramos portais intra-hepáticos e desenvolvimento de fibrose periportal, causada principalmente pela presença de ovos¹⁰⁻¹⁴.

A esquistossomose é responsável por lesões que vão repercutir na hemodinâmica do sistema venoso porta, sistema arterial pulmonar e possivelmente outros sistemas sanguíneos. Dependendo da intensidade e do tempo de duração, a hipertensão porta pode levar à formação de circulação colateral que tem por objetivo superar o obstáculo gerador da hipertensão e conduzir o sangue à circulação sistêmica^{10-12,14}. Pode ocorrer reversão do fluxo hepatopetal para hepatofugal, através da veia gástrica esquerda, influenciando na pressão do sistema ázigo e potencialmente dificultar a drenagem de estruturas crânio-faciais e, conseqüentemente, dos tecidos oculares^{15,16}.

Vários achados vêm sendo, sistematicamente, relacionados com a esquistossomose mansônica, principalmente na forma hepatoesplênica. Em especial atenção aos achados na retina, são descritas hemorragias pré-hialóideas e superficiais, exsudatos duros, manchas algodinosas, ingurgitamento e tortuosidade venosa¹⁷⁻²². Em 2002, foi relatado em uma série de pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, submetida a esplenectomia, ligadura de veia gástrica esquerda e autoimplante de tecido esplênico, o retardo do tempo de chegada do contraste fluoresceínico na retina (fase venosa precoce do exame angiofluoresceinográfico)¹⁶.

O nervo óptico e a retina apresentam fluxo sanguíneo que se alteram de acordo com as necessidades metabólicas locais^{23,24}. A retina e o nervo óptico podem sofrer isquemia quando a capacidade de auto-regulação vascular for ultrapassada

ou quando esta for deficiente. A capacidade de auto-regulação é ultrapassada quando a pressão venosa estiver excessivamente alta e parecem ter implicações no dano as células ganglionares da retina^{25,26}.

A retina é uma estrutura especializada do sistema nervoso que transforma a luz num sinal com significado biológico. É histologicamente composta de dez camadas, sendo uma delas, a camada de fibras nervosas da retina²⁷. Esta é composta de axônios das células ganglionares, neuroglia e astrócitos. Os axônios das células ganglionares da retina são estruturados em feixes na camada de fibras nervosas da retina e se dirigem ao nervo óptico, de forma ordenada e característica. O número estimado de axônios, que constituem esta camada, situa-se entre 900 mil e 1.2 milhões e sua espessura é de aproximadamente 200 μ m, nas bordas papilares superiores e inferiores, e em torno de 30 a 60 μ m, nas regiões peripapilares, temporal e nasal²⁸⁻³¹.

A espessura da camada de fibras nervosas da retina pode ser quantificada. O *GDxTM Glaucoma Scanning system*® (Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, USA) é um dos equipamentos que analisa a espessura da camada de fibras nervosas da retina através do princípio físico da polarimetria. Este aparelho baseia-se no uso de uma luz polarizada, que muda o seu estado de polarização devido à propriedade de birrefringência desta camada. Esta mudança no estado de polarização da luz (retardo) pode ser quantificada e é proporcional à espessura do meio birrefringente. Apresenta boa reprodutibilidade além de altas, sensibilidade e especificidade, para o diagnóstico do glaucoma³⁴⁻⁴¹.

A justificativa para a realização deste estudo, baseou-se no fato de haver uma relação estreita entre atividade neural e níveis de perfusão capilar^{23,24,42} e na observação que a camada de fibras nervosas da retina, composta de axônios das células ganglionares^{27,28}, seriam particularmente susceptíveis a isquemia²³.

A investigação teve como objetivo avaliar a espessura da camada de fibras nervosas da retina em portadores de hipertensão porta secundária a esquistossomose hepatoesplênica com laser confocal polarizado.

Em se observando tal achado, a esquistossomose mansônica poderia estar associada a alterações da camada de fibras nervosas da retina, de gravidade e conseqüências ainda desconhecidas.

LITERATURA

2.1 Histórico

A esquistossomose é uma doença parasitária que acompanha o homem desde a antiguidade. O conhecimento da infecção humana, causada pelo esquistossoma, remonta às antigas civilizações^{1,5,43,44}. Na China, achados arqueológicos revelaram a presença de ovos do *Schistosoma japonicum*, em corpos fossilizados, à pelo menos 2200 anos¹ e, no Egito, foram encontrados em múmias (pelo menos 1000 anos a.c.), ovos calcificados de *Schistosoma haematobium*⁴³.

A primeira descrição do parasita, inicialmente denominado *Distomum haematobium*, só foi realizada em 1851, pelo patologista alemão Theodor Bilharz^{2,3} e publicada, no ano de 1852⁴⁴⁻⁴⁷. Esta espécie, em 1858, receberia o nome definitivo de *Schistosoma haematobium* por proposição dos pesquisadores Weinland e Cobbold. O nome *Schistosoma* (*schisto* = fenda; *soma* = corpo) seria mais adequado em função da sua forma⁴⁷. Em deferência a Theodor Bilharz, a doença também é conhecida como bilharzíase.

A descrição do *Schistosoma mansoni* é cercada de alguma controvérsia quanto ao seu pioneirismo. Em 1902, Sir Patrick Manson identificou nas fezes de um paciente que havia retornado da Índia, ovos de *Schistosoma* com uma espícula lateral e aventou a possibilidade de se tratar de uma nova espécie. Em 1907, Louis Westenra Sambon também relatou estas diferenças entre a espécie que estudava e o *Schistosoma haematobium*, e a denominou de *Schistosoma mansoni*, homenageando o pesquisador Sir Patrick Manson⁴⁵⁻⁴⁷. Mais tarde observou-se que este seu estudo foi realizado de forma inadequada. Apresentava fracas evidências, que não suportavam suas afirmações⁴⁶. As evidências para a descrição desta nova espécie, seriam brevemente apresentadas a comunidade científica, por um pesquisador brasileiro.

No Brasil, a história se inicia quando a doença foi detectada nas faixas litorâneas da região Nordeste a partir de estudos desenvolvidos por Manuel Augusto Pirajá da Silva (1873-1961). Suas primeiras observações sobre esquistossomos datam de 1904, quando pioneiramente, estudou no Brasil, ovos do parasita eliminados por um doente, na cidade de Salvador - Bahia. Em 1908, fez completa descrição dos ovos e vermes do *Schistosoma mansoni* apresentando amplas evidências para suas afirmações. Em 1912, publicou um notável trabalho

descrevendo pela primeira vez a cercária da esquistossomose, fornecendo valiosas informações que ajudaram na elucidação do ciclo de vida deste parasita^{46,48}.

Os pesquisadores brasileiros contribuíram e continuam contribuindo, decisivamente, para o melhor conhecimento da esquistossomose. Recentemente, (2003), especialistas brasileiros, coordenados por Sérgio Verjovski-Almeida, concluíram sequenciamento do genoma do *Schistosoma mansoni*, em todas as fases do seu ciclo evolutivo. O projeto *Schistosoma mansoni* abriu novas perspectivas de combate à doença⁴⁹.

2.2 Epidemiologia

A esquistossomose é uma endemia mundial, apresentando prevalência elevada nas regiões tropicais e subtropicais, onde se situam os países subdesenvolvidos, constituindo assim, importante problema médico-social¹⁻⁹. Ocorre principalmente na região Oriental do Mediterrâneo, na África, no Caribe e na América do Sul. Estima-se em 500 a 600 milhões, o número de pessoas vivendo em áreas de risco de contaminação, 200 a 250 milhões de pessoas contaminadas, 120 milhões sintomáticas e 20 milhões com as formas graves da doença. É estimado que 80% dos casos de formas graves da doença estão concentrados na África^{4,7,8}. Atualmente é endêmica em 74 países²⁻⁴.

A esquistossomose mansônica é autóctone da África. Nas Américas implantou-se inicialmente nos territórios coloniais onde havia economia baseada na exploração escravagista oriunda da África. O *Schistosoma mansoni* é a única espécie encontrada na América do Sul e Caribe além de também ser encontrada em países do oriente médio (fig. 1). Como estes países estão localizados entre norte e sul da linha do Equador, têm uma temperatura ótima para sobrevivência das populações dos caramujos que servem como hospedeiro intermediário para o *Schistosoma mansoni*^{4,7-9}.

No Brasil, desenvolveu-se apenas a esquistossomose mansônica pela presença do hospedeiro intermediário, caramujo do gênero *Biomphalaria*, sendo que das três espécies (*glabrata*, *tenagophala* e *straminea*), a *glabrata* é a mais importante transmissora^{3,9}.

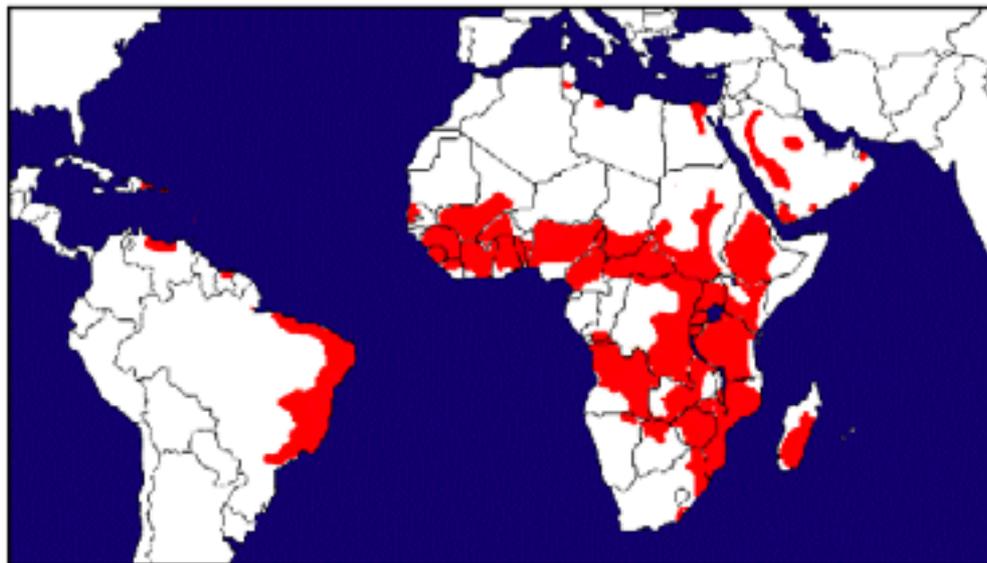


Figura 1. Distribuição mundial do *Schistosoma mansoni*⁸.

É um problema de saúde pública de grande importância. Presume-se que haja no Brasil entre 2,5 e 7 milhões de portadores e entre 25 e 30 milhões de pessoas expostas à infecção pelo parasita^{6,9}. Pernambuco possui umas das mais altas taxas de prevalência desta doença^{6,9}. Segundo estimativas feitas a partir de cruzamento de informações da Fundação Nacional de saúde (FNS) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a prevalência de portadores da doença em Pernambuco era 17,08 % da população (dados para o ano de 1997). Deve-se chamar a atenção que estes resultados podem não representar a realidade porque a prevalência usada para esse cálculo, nos diferentes estados brasileiros, não foi obtida através de amostras representativas da população⁶.

2.3 Patogenia

O principal evento patológico da doença é a formação de granulomas ao redor dos ovos principalmente no fígado e intestino¹⁰⁻¹². Mas estes, já foram descritos em vários órgãos (vasos sanguíneos periféricos, cérebro, miocárdio, pele, esôfago, estômago, bexiga, rins, vesícula biliar, testículos, baço e globo ocular, dentre outros)⁵⁰.

2.4 Sintomatologia

A esquistossomose pode apresentar-se com um amplo espectro das formas clínicas, desde formas leves, assintomáticas, até formas graves e limitantes da doença. A gravidade da doença esquistossomótica e as suas formas clínicas fundamentais (aguda, intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica) estão relacionadas a vários fatores. Podemos citar a idade da exposição inicial, estado imunológico, nutricional e infecções associadas do hospedeiro, características genéticas, frequência de exposições, duração e intensidade da infecção. Além destes, a cepa parasitária e a instituição de tratamento específico podem influenciar a evolução da doença^{2,3,10-12}.

A hepatopatia é uma das principais consequências da esquistossomose. À medida que a intensidade da infecção aumenta, o paciente evolui para a forma hepatoesplênica. Esta forma de apresentação atinge, no Brasil, em torno de 2 a 7% da população esquistossomótica^{12,14} e tem, como principal fator de morbidade, a hipertensão porta. Esta é consequência da reação inflamatória localizada nos ramos portais intra-hepáticos e da fibrose periportal, causada principalmente pela presença de ovos¹⁰⁻¹⁴. A hipertensão porta pode levar à formação de circulação colateral que tem por objetivo superar o obstáculo gerador da hipertensão e conduzir o sangue à circulação sistêmica. As comunicações venosas são capazes de formar vasos varicosos, em vários órgãos, particularmente no esôfago e no estômago, podendo aparecer, com menor frequência, vasos ectópicos jejunoileais, colorretais e peritoniais^{10-12,14}.

2.5 Tratamento

O tratamento medicamentoso, se feito de forma adequada, pode prevenir as formas graves da doença. O oxaminiquine e o praziquantel, são bastante eficazes nesta doença, podendo levar a reversão da forma hepatoesplênica, com redução da morbi-mortalidade^{2,13}.

A cirurgia pode ser necessária em situações especiais. Pacientes com as formas hepatoesplênicas, onde existe associação com sangramento digestivo alto ou baixo, que não regrediram com o tratamento clínico, podem ser candidatos.

Existem várias opções de técnicas que tem como finalidade à diminuição da pressão no sistema porta. Deve-se lembrar que, o objetivo do tratamento cirúrgico é hemodinâmico e não curativo, e que, quando associado a tratamento clínico e cuidados gerais, poderão proporcionar aos pacientes melhora na morbimortalidade^{14,15}. O grupo de estudo da Clínica Pediátrica Cirúrgica do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) tem realizado ao longo dos anos vários estudos que sugerem que em crianças, a indicação cirúrgica pode ocorrer nos casos de esplenomegalia volumosa, hiperesplenismo e hipodesenvolvimento, e que, a esplenectomia com auto-implante esplênico e ligadura da veia gástrica esquerda, pode ser uma alternativa benéfica para este grupo de paciente⁵¹⁻⁵⁴.

2.6 Esquistossomose ocular

Várias alterações oculares têm sido descritas, desde a identificação do parasita. Pode-se dividi-las em presumidas ou com confirmação histopatológica. Os primeiros relatos com confirmação foram descritos para a espécie *Schistosoma haematobium*. O primeiro caso de esquistossomose ocular comprovado parece ter sido o de um paciente de oito anos de idade com lesão conjuntival e grande número de ovos, descrito em 1928⁵⁵, sendo seguidas por várias outras publicações, em vários países, dando conta de achados de ovos, em vários tecidos oculares⁵⁶⁻⁶¹. Só mais tarde, em 1968 começam as publicações dos acometimentos oculares causadas pela espécie *Schistosoma mansoni*, comprovados histopatologicamente¹⁷. É importante ressaltar que no Brasil, a primeira publicação de caso comprovado só ocorreu em 1985. A paciente de 17 anos de idade, originária de área endêmica, apresentava a forma cardiopulmonar e hepatoesplênica além de esquistossomose cerebral. *Post-mortem*, o exame histopatológico do olho permitiu a verificação de três granulomas esquistossomóticos na coróide contendo ovos embrionados e não embrionados de *Schistosoma mansoni*¹⁸.

Vários achados vêm sendo, durante os anos, sistematicamente relacionados com a esquistossomose mansônica, principalmente na forma hepatoesplênica. Reações inflamatórias oculares (uveítes anteriores e coroidites), comprometimento da conjuntiva, retina e coróide são relatados. Em especial atenção

aos achados na retina, são descritas hemorragias pré-hialóideas e superficiais, exsudatos duros, manchas algodinosas, ingurgitamento e tortuosidade venosa¹⁷⁻²². Foi relatado, em uma série de pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, submetida a esplenectomia, ligadura de veia gástrica esquerda e autoimplante de tecido esplênico, o retardo do tempo de chegada do contraste fluoresceínico na retina (fase venosa precoce do exame angiofluoresceinográfico) apesar de não terem sido verificadas, significância estatística¹⁶.

2.7 Considerações gerais sobre a retina

A retina é uma estrutura especializada do sistema nervoso, que transforma a luz impulso nervoso, processa este sinal e transfere a informação visual para o sistema nervoso central. É histologicamente composta de dez camadas que são constituídas por seis tipos de neurônios: fotorreceptores (cones e bastonetes), células horizontais, células bipolares, células amácrinas, células interplexiformes e células ganglionares, e ainda por células gliais (células de Muller) e por células epiteliais pigmentadas. A camada de fibras nervosas é uma das camadas da retina e é composta de axônios das células ganglionares, neurógliia e astrócitos. As células de Muller, em conjunto com os astrócitos, são responsáveis pela estrutura dos feixes nervosos e nutrição²⁷.

2.8 Anatomia e histologia da camada de fibras nervosas

Os axônios das células ganglionares da retina, são estruturados em feixes paralelos e as fibras axonais e se dirigem ao nervo óptico, de forma ordenada e característica. Após formar o nervo óptico, estas fibras continuam seu trajeto, passando pelo quiasma óptico, trato óptico, fazem sinapse no corpo geniculado lateral e direcionam-se para o córtex occipital²⁸.

O diâmetro de uma fibra nervosa corresponde à cerca de 1µm e estima-se em 900 mil a 1,2 milhões de axônios de células ganglionares na retina humana de um adulto. A camada de fibras nervosas retinianas é mais espessa na região peripapilar e mais fina nas regiões mais periféricas da retina. A espessura estimada em aproximadamente 200µm nas bordas papilares, superior e inferior, e em torno de

30 a 60 μ m nas regiões, temporal e nasal, além de diminuir à medida que se afasta do nervo óptico, atingindo aproximadamente 40 μ m a dois diâmetros papilares do disco óptico. Esta característica da região peripapilar, forma um padrão “dupla corcova”. Os picos ocorrem nas regiões, superior e inferior, e, os vales, nas regiões, nasal e temporal²⁸⁻³¹(fig. 2).

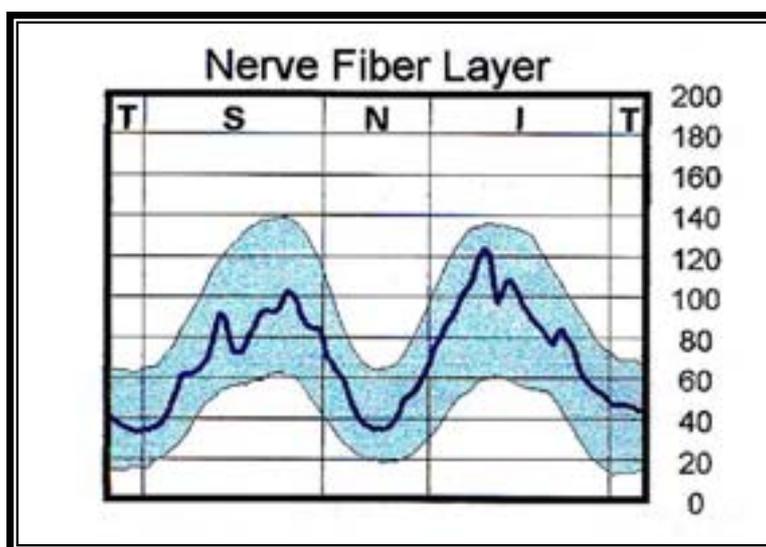


Figura 2. Padrão normal em “dupla corcova” da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar. Espessura em micra e legenda: Temporal (T), Superior (S), Nasal (N), Inferior (I).

Em um estudo realizado em 12 olhos humanos normais, observou-se média de 969.279 +/- 239.740 axônios, diâmetro médio de 0,72 +/- 0,07 micron (μ m). Utilizando regressão linear, encontrou-se o valor para a perda de 4.909 fibras por ano ($p = 0,08$). Ainda neste estudo, não se observou correlação entre o diâmetro axonal e a idade. Notou-se que o setor inferotemporal tinha maior densidade de fibras ($p = 0,02$) e que o superonasal tem as fibras de maiores diâmetros ($p = 0,02$)⁶².

Outro estudo realizado em nervos ópticos normais de 16 olhos enucleados de pessoas, com idades variando entre três e 82 anos, apresentou média de 1.244.005 +/- 20.033 fibras, além de demonstrar diminuição significativa com a idade ($p = 0,0207$). Os autores comentam que atraso entre o órbita ou a enucleação e a fixação dos tecidos, para o exame histopatológico, pode ter afetado os resultados ($p = 0,078$)⁶³.

Ao se avaliar histomorfometricamente 22 nervos ópticos normais (secções obtidas a uma distância entre 2 e 5mm da emergência do nervo do olho) de 19

pacientes entre 20 e 75 anos de idade, obteve-se uma contagem média de fibras de 1.159.000 +/- 196.000 (variando entre 816.000 e 1.502.000) além de uma perda significativamente estatística de 5.426 fibras por ano ($p = 0,025$)⁶⁴.

Ao se realizar análise histomorfométrica computadorizada em 72 secções de nervo óptico de 56 olhos de doadores de córnea, observou-se diminuição significativa do número de fibras nervosas com a idade, estimando uma média para perda anual de 4.000 fibras⁶⁵.

Existe variação individual no tamanho do nervo óptico. O tamanho médio dos nervos óptico de adultos, em estudo realizado com 60 olhos de um banco de córnea, foi calculado em 1,88mm no diâmetro vertical e de 1,77mm, no diâmetro horizontal. Estudos em humanos e primatas demonstraram histologicamente que existe um aumento linear do número de fibras nervosas em relação ao o tamanho do disco óptico⁶⁷. Observação confirmada também por estudos *in vivo*^{65,66,68}.

2.9 Exame da camada de fibras nervosas da retina

Pode ser feito qualitativa ou quantitativamente.

Métodos qualitativos - Vogt, em 1917, foi o primeiro a descrever a observação das fibras nervosas da retina utilizando o oftalmoscópio direto⁶⁹ e Hoyt, em 1973⁷⁰, o pioneiro em relatar alterações visíveis na camada de fibras nervosas da retina, em pacientes portadores de glaucoma.

A documentação fotográfica da camada de fibras nervosas permite que o examinador observe atentamente os detalhes. Teve início em 1965, quando foram realizadas as primeiras publicações de fotografias de fundo de olho apresentando o padrão normal de distribuição das fibras nervosas da retina. Este método apresenta boa reprodutibilidade e altas, sensibilidade e especificidade, para a detecção de glaucoma, apesar de poder ser influenciado por uma série de fatores, como: opacidade de meios, má focalização e contraste inadequado^{32,71,72}.

Métodos quantitativos - Dois métodos, até o momento, têm se mostrado eficaz em realizar a mensuração objetiva, prática e reprodutível da camada de fibras nervosas da retina: A Tomografia Óptica Coerente e o Laser Confocal Polarizado^{32,33}.

2.10 Laser confocal polarizado

2.10.1 Princípios físicos da polarimetria

O uso da polarimetria baseia-se na propriedade birrefringente da camada de fibras nervosas, que têm suas fibras distribuídas em um arranjo espacial organizado, formando microtúbulos, que se dispõem paralelamente. Este arranjo permite que parte da luz polarizada, ao incidir sobre a camada de fibras nervosas, sofra, à medida que cruza as fibras, uma alteração de velocidade (retardo do raio luminoso) e esta é diretamente proporcional ao número de microtúbulos e pode ser quantificada^{32,33,73-77} (fig. 3).

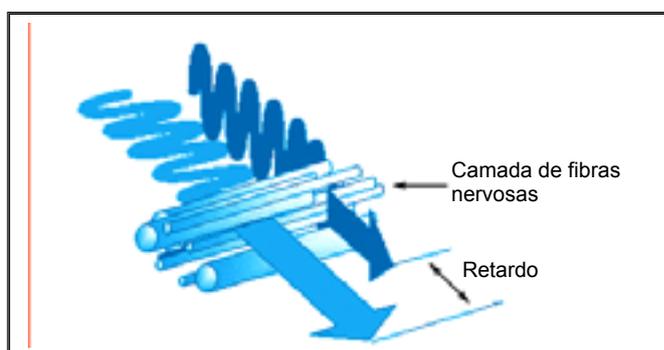


Figura 3. Desenho esquemático ilustrando o princípio físico da polarimetria.

2.10.2 Polarimetria – comparação com medidas histológicas

Na década de 70, foi elaborado um instrumento que não capta imagem, mas sim dados polarimétricos. Esse método consiste numa análise, que se procede a partir da captação de um feixe de luz polarizada, o qual sofre um desvio durante a sua transmissão através de um meio opticamente ativo ou birrefringente. Tal método foi chamado de elipsometria⁷⁷. O primeiro estudo realizado com um elipsômetro, na avaliação de estruturas oculares, foi publicado em 1988. A estrutura analisada foi à camada de Henle da região da mácula, a qual foi considerada com propriedades birrefringentes⁷³.

Em 1990, foi descrita uma técnica experimental de mensuração onde se avaliou a camada de fibras nervosas da retina de olhos de macacos. Utilizou-se um elipsômetro para comparar os resultados obtidos com as medidas histopatológicas. Foi realizada a retirada da córnea e do cristalino (meios com propriedades birrefringentes) e realizada a substituição por uma lente especial, no segmento anterior. Foram medidos em 15 pontos retinianos, a espessura da camada de fibras nervosas, pelo elipsômetro que estava acoplado a um laser de varredura tomográfico de argônio (514nm). Os 15 pontos medidos tiveram variação entre 0,9 +/- 1,8 e 23,7 +/- 0,3 graus de retardo, enquanto as medidas histológicas variaram entre 20,4µm e 213µm. Conclui-se que havia excelente correlação (0,83) entre o retardo da luz polarizada e a medida histológica da camada de fibras nervosas da retina e ainda que, estimava-se um valor de 7,4µm de espessura para cada 1 grau de desvio da luz polarizada⁷⁴.

Para comprovar a propriedade de birrefringência da camada de fibras nervosas retinianas, verificadas por meio de um instrumento bastante semelhante ao anteriormente citado, realizaram-se estudos com olhos humanos, nos quais o segmento anterior foi removido, com o objetivo de se eliminar possíveis artefatos de outras estruturas birrefringentes (córnea e cristalino). Foram tomadas medidas ao longo de um círculo traçado a 200 micra do centro do disco óptico. Os autores observaram que os pontos máximos de atraso de luz, coincidiam com as porções superiores e inferiores do disco, que correspondem anatomicamente às regiões mais espessas da camada de fibras nervosas da retina, reforçando a hipótese de que, a espessura da camada de fibras nervosas podia ser avaliada pelo método da elipsometria^{76,77}.

Em 1995, utilizou-se um polarímetro de varredura com laser de diodo (780µm) que realizava varredura de 65.536 pontos (256 x 256) da retina. Estudou-se uma área de 15 graus ao redor do nervo óptico. Objetivo era o de determinar o retardo (mudança na polarização) em olhos de pacientes saudáveis e glaucomatosos. Observou-se que o retardo era maior nas arcadas superior e inferior, sendo menores nos setores nasal e temporal, confirmando o padrão anatômico esperado (“dupla corcova”). Notou-se ainda que, o retardo diminuía em direção a periferia e decrescia com a idade. Estes achados mostraram boa correlação com as propriedades histológicas da camada de fibras nervosas, previamente relatadas⁷⁸.

Utilizou-se o polarímetro para estudar as medidas da camada de fibras nervosas retinianas em um grupo de 150 voluntários normais de diferentes idades. Foram realizadas três medidas diferentes de cada paciente, obtidas a 1,5 diâmetro de disco do nervo óptico. A espessura da camada de fibras nervosa variou de 55,4 μ m a 105,3 μ m (média de 78,2 μ m +/- 10,6). Observou-se um padrão de atraso polarimétrico maior nas regiões superiores e inferiores. Além disto, foi observada uma relação inversa entre a espessura da camada de fibras nervosas retinianas e a idade. Relação esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$)⁷⁹. Ao se estudar 38 pacientes caucasianos normais, ambos os gêneros, entre 20 e 78 anos, também se encontrou relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a espessura da camada de fibras nervosas retinianas e a idade. Neste estudo, foi avaliado um único olho de cada paciente, escolhido de forma randômica⁸⁰.

Em 1998, foi utilizado um outro modelo do aparelho (Versão 2.1.15) para realizar medidas de retardo obtidas *in vivo*. Olhos de macacos foram estudados e comparados com um mapa de espessura histológica da camada de fibras nervosas da retina. O aparelho diferia do anterior por apresentar um modulador de birrefringência, que era ajustado ao segmento anterior dos primatas. O mapa de retardo produzido, foi alinhado com um mapa de espessura histológica da camada de fibras nervosas da retina. As correlações retardo/espessura foram analisadas em 216 pontos. O coeficiente de correlação geral, retardo *versus* espessura, foi de 0,70 além de altamente significativo ($p < 0,001$). Os segmentos, superior, temporal e inferior mostraram excelente correlação ($p < 0,001$), todavia o segmento nasal mostrou correlação inferior ($p = 0,64$)⁸¹.

2.10.3 Reprodutibilidade

Algumas publicações dão conta da boa reprodutibilidade deste método além de adequados coeficientes de variabilidade intra e interoperador^{32,37}.

Com a o intuito de determinar a reprodutibilidade do método e confiabilidade das medidas obtidas pelo *GDx*[®], utilizou-se o polarímetro de varredura a laser, traçando três círculos ao redor do centro do disco óptico, contendo 1,0, 1,5 e 2,0 diâmetros papilares. Neste estudo foram examinados seis olhos de seis pacientes glaucomatosos e seis olhos de indivíduos normais, pareados pela idade, além de 75

olhos de indivíduos normais. Os coeficientes de variabilidade para os indivíduos normais foram de 3,6%, 3,6% e 4,1% nos anéis localizados a 1,0, 1,5 e 2,0 diâmetros de disco do disco óptico. Para os glaucomatosos, os coeficientes encontrados foram 10,2%, 5,6% e 6,1%, respectivamente. Os autores concluíram que houve pequenos coeficientes de variabilidade entre os valores obtidos para os três círculos, indicando ser o exame suficientemente confiável³⁴.

Avaliou-se a associação entre a medida quantitativa da camada de fibras nervosa da retina e perdas no campo visual, em 53 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto. Mediu-se a reprodutibilidade da polarimetria de varredura laser, quando se utiliza o *GDx*[®]. Os resultados mostraram um coeficiente de variabilidade de 4,5%³⁵.

Para se estudar a variabilidade intra e interobservador, realizou-se um estudo, em que dois examinadores, em duas ocasiões diferentes, usando o *GDx*[®], fizeram o exame em 56 indivíduos normais. Os autores observaram um coeficiente de reprodutibilidade intra-operador de 0,79 e interoperador de 0,44³⁷.

Os índices se mantêm muito próximo após o lançamento comercial do *GDx*[®] *Nerve Fiber Analyser* - versão II. A reprodutibilidade desta nova versão do aparelho foi avaliada em pacientes glaucomatosos. Três examinadores independentes, em três dias consecutivos, realizaram cinco exames diferentes em cinco olhos normais. O coeficiente médio de variação foi de 4,4%. Os autores concluem que a reprodutibilidade do método é boa e que medidas obtidas por diferentes examinadores em dias diferentes, são similares³⁶.

2.10.4 Utilização clínica do laser confocal polarizado

A principal aplicação clínica do aparelho, é o diagnóstico e acompanhamento de pacientes glaucomatosos. Esta doença é uma neuropatia óptica que, sabidamente, cursa com perda da camada de fibras nervosas da retina. Uma característica importante é que os defeitos na camada de fibras nervosas da retina precedem os observados no campo visual. O exame desta camada com o a polarimetria de varredura a laser, foi introduzido na propedêutica do glaucoma com o objetivo de proporcionar o diagnóstico precoce da doença através da medida de sua espessura^{32,33,35-40,78}.

Este exame proporciona a capacidade de se quantificar a espessura da camada de fibras nervosas, em dado momento e, acompanhar com o tempo, se está ocorrendo alguma modificação. Para esta doença, o exame apresenta altas sensibilidade e especificidade. Diversos estudos já foram realizados com o objetivo de se quantificar estes índices, mas não é possível compará-los. Há diversidade nos critérios utilizados para definir o glaucoma além da utilização de diferentes versões do aparelho. Tjon-fo-sang (1997)³⁸ publicaram um estudo onde obtiveram uma sensibilidade de 96 % e uma especificidade de 93 %; Zangwill (1997)³⁶ encontrou 81% de sensibilidade e 94% de especificidade; Weinreb (1998)³⁹, 74% de sensibilidade e 92% de especificidade; Suzanna (1998)⁴⁰, 87,3% sensibilidade e 91,1% de especificidade; Lauande-Pimentel (2001)⁴¹, 90,4% sensibilidade e 82,4% de especificidade.

O laser confocal polarizado, foi também utilizado para se estudar 14 olhos de sete pacientes aidéticos com o intuito de detectar se havia perda da camada de fibras nervosas, visto que estes, sabidamente apresentam perda de campo visual e alterações da sensibilidade à visão de cores. Concluiu-se que nesses casos não houve diferenças na camada de fibras nervosas da retina e que a perda de campo visual, possivelmente era por alteração de origem cortical⁸².

Foram avaliados 28 pacientes com edema unilateral de disco óptico, comparando os resultados com o olho contra-lateral. Não se observaram diferenças significativas. Após resolução do edema e seguimento por aproximadamente seis meses, os exames foram repetidos, sendo observado declínio significativo de todos os parâmetros ($p < 0,007$). Concluiu-se que o método de polarimetria mede a propriedade de birrefringência da camada de fibras nervosas da retina mas não necessariamente a espessura desta⁸³.

Foram examinados uma série de dez casos consecutivos de oclusão de artéria central da retina com o laser confocal polarizado. Os exames foram realizados até sete dias após o evento agudo oclusivo. Observou-se em todos os olhos, difusa depressão no retardo e manutenção do padrão bimodal (“dupla corcova”) na camada de fibras nervosas da retina⁸⁴.

Dois pacientes com adenoma de hipófise que apresentavam hemianopsia bitemporal, foram examinados. Os casos apresentavam modificação no padrão normal de distribuição da camada de fibras nervosas com boa correlação quando

comparado com o padrão de defeito no campo visual. Os autores concluíram que o analisador da camada de fibras nervosas é capaz de fornecer informações importantes nas lesões que acometem o quiasma óptico⁸⁵.

Para avaliar o efeito da *diabetes mellitus*, níveis sanguíneos de glicose e da retinopatia diabética na espessura da camada de fibras nervosas da retina, foram estudados os grupos de diabéticos considerados controlados, descontrolados, diabéticos com retinopatia não proliferativa e o grupo de pacientes normais (controles). Encontraram-se valores estatisticamente menores para os parâmetros *superior maximum* e *ellipse modulation* para os grupos de diabéticos descontrolados e com retinopatia diabética quando comparados com o grupo controle ($p < 0,05$)⁸⁶.

Cinco pacientes com quadro agudo unilateral de neurite retrobulbar foram avaliados. Todos os olhos estudados apresentaram marcante diminuição da espessura da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar formando uma curva exponencial, quando comparado com o seguimento até oito semanas. Os autores concluem que o laser confocal polarizado é útil na detecção precoce e na documentação da perda progressiva da camada de fibras nervosas nestes casos⁸⁷.

Trinta e um pacientes, com estágios inicial e moderado de demência de Alzheimer, foram avaliados. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos. Os autores concluem que a camada de fibras nervosas da retina não se apresenta alterada nos estágios iniciais da demência de Alzheimer⁸⁸.

Trinta e um olhos de 24 pacientes com diagnóstico de neurite óptica desmielinizante foram avaliados e não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos⁸⁹.

Em um estudo de uma série de oito pacientes portadores de fibras de mielina unilaterais, como única alteração oftalmológica, foi realizado o exame de polarimetria de varredura a laser. Observou-se que as fibras de mielina papilares e/ou peripapilares causam alterações na birrefringência da camada de fibras nervosas da retina, dificultando a valorização do exame, podendo ser observado tanto um aumento quanto redução na espessura medida da camada de fibras nervosas da retina⁹⁰.

MÉTODOS

3.1 Local da pesquisa

Fundação Altino Ventura – FAV; Hospital de Olhos de Pernambuco – HOPE; Clínica Oftalmológica de Pernambuco - CLINOPE e Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

3.2 Desenho do estudo

Estudo do tipo caso-controle.

3.3 Pacientes

Pacientes com hipertensão porta secundária a esquistossomose hepatoesplênica.

3.4 Critérios de inclusão (oftalmológicos) de ambos os grupos

- Acuidade visual com melhor correção igual ou melhor que 20/40 (0,5) e meios transparentes;
- Pressão ocular igual ou menor que 18mmHg;
- Relação escavação / disco igual ou menor que 0,4;
- Simetria da relação escavação / disco igual ou menor que 0,2, entre os discos ópticos.

3.5 Critérios de inclusão do grupo de estudo (casos)

- Pacientes esquistossomóticos, forma hepatoesplênica, com varizes esofagianas;
- Pacientes esquistossomóticos, forma hepatoesplênica, que foram submetidos a esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda com ou sem auto-implante esplênico, em bolsa, no omento maior.

3.6 Critérios de inclusão do grupo controle

- Indivíduos sem histórico e sinais ultra-sonográficos de hipertensão porta (anexo 1), moradores de área endêmica para esquistossomose, homogeneizados com o grupo de estudo por gênero e idade .

3.7 Critérios de exclusão (oftalmológicos) de ambos os grupos

- Acuidade visual com melhor correção pior que 20/40 (0,5) e meios não transparentes;
- Pressão ocular maior que 18mmHg;
- Pacientes portadores de qualquer forma de glaucoma diagnosticado e/ou em tratamento mesmo com pressão ocular menor do que 18mmHg;
- Relação escavação / disco igual ou maior que 0,5;
- Simetria da relação escavação / disco maior que 0,2, entre os discos ópticos;
- Cirurgia intra-ocular prévia;
- Antecedente de realização de procedimento ocular a laser;
- Qualquer alteração retiniana ou córiorretiniana detectável oftalmoscopicamente.

3.8 Critérios de exclusão do grupo de estudo (casos)

- Pacientes esquistossomóticos sem hipertensão porta;
- Pacientes com hipertensão porta não esquistossomótica.

3.9 Critérios de exclusão do grupo controle

- Indivíduos com histórico de sinais ou sintomas de hipertensão porta;
- Indivíduos que apresentassem ao exame ultra-sonográfico, achados de fibrose periportal, medidas aumentadas das veias porta ou esplênica, do fígado ou do baço.

3.10 Variáveis

- **Dependente** - Espessura da camada de fibras nervosas da retina.
- **Independente** - Hipertensão porta secundária a esquistossomose hepatoesplênica.
- **Controle** - Gênero, Idade, condição sócio-econômica e geográfica.

3.11 Operacionalização da pesquisa

Os pacientes foram convidados a participar do estudo, por busca ativa no ambulatório de esquistossomose do departamento de gastroenterologia do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Foram informados dos objetivos do estudo, riscos e benefícios. Os que aceitaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação em estudo clínico em seres humanos.

Os pacientes foram transportados da UFPE em dia e hora agendados para realização de exame oftalmológico completo na FAV ou CLINOPE e exame da análise da camada de fibras nervosas da retina realizados no HOPE. O transporte e a alimentação dos pacientes, no período dos exames, foram custeados pelo pesquisador.

O grupo controle foi composto por indivíduos não portadores de hipertensão porta, moradores de área endêmica (Município de São Lourenço da Mata - PE) para a esquistossomose, com as mesmas condições sócio-econômicas e culturais. Foram também obtidos por busca ativa. Os pacientes foram convidados a participar espontaneamente do estudo e os que aceitaram foram informados dos objetivos do estudo, riscos e benefícios. Estes pacientes realizaram exame ultrassonográfico para a avaliação de possíveis presenças de fibrose periportal, aumentos do tamanho do fígado, baço, veias hepática e esplênica. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo ultra-sonografista, em ambiente com luz de penumbra e com um aparelho Aloka[®] SSB 500.

3.12 Exame oftalmológico

- Aferição da acuidade visual foi realizada, após refração, com a melhor correção óptica. Utilizou-se a tabela de optótipo de *Snellen*, a seis metros de distância do paciente. Os resultados foram convertidos para o equivalente esférico, em cada olho;
- Avaliação da fixação ocular e da motilidade ocular extrínseca;
- Realização do Teste de Cobertura e suas variantes, com o auxílio de um oclutor, para a determinação de forias, tropias ou ausência de desvio ocular;
- Avaliação do reflexo foto-motor, com um foco de luz, para avaliação da resposta pupilar, aferente e eferente;
- Avaliação da biomicroscopia do segmento anterior do olho com lâmpada de fenda, modelo SL3E da marca *Topcon*[®];
- Aferição da pressão intraocular com tonômetro de aplanção tipo *Goldmann*, acoplado à lâmpada de fenda, após instilação prévia de uma gota de colírio anestésico e uma gota de colírio de fluoresceína;
- Realização da biomicroscopia do segmento posterior com lente de 90 dioptrias (*Volk*[®]) e lâmpada de fenda, para avaliação do polo posterior, com detalhes da mácula e nervo óptico;
- Realização da oftalmoscopia binocular indireta, através de oftalmoscópio indireto da marca *Keeler*[®], e lente de 20 dioptrias (*Ocular*[®]), para avaliação da periferia da retina;
- A análise da camada de fibras nervosas da retina foi realizada utilizando o polarímetro de varredura a laser *GDxTM Glaucoma Scanning system*[®] (*Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, USA*), cujo modelo contém o pacote de análise estatística versão 2.0.09.

3.13 Exame de análise da camada de fibras nervosas da retina

Todos os exames foram obtidos com iluminação artificial constante (sala com luz acesa), sem midríase medicamentosa. Sempre realizado pelo mesmo médico, coordenador do departamento de glaucoma da FAV/HOPE. Foram obtidas duas imagens consecutivas, após ajuste de foco e brilho e centralização do disco óptico. Nesta imagem, posicionou-se uma elipse ao redor do disco óptico, tomando como limite o debrum neural. Utilizaram-se alguns parâmetros a fim de permitir uma boa captação da imagem: remoção de vasos sanguíneos, valores em graus dos quadrantes (temporal 50; superior 120; nasal 70; inferior 120) e a espessura da elipse foi determinada a uma distância de 1,75 diâmetro de disco para cada quadrante, na região peripapilar. Para serem incluídas, as imagens tinham que ser aprovadas pelos critérios de qualidade do instrumento. Uma imagem média foi criada a partir das duas imagens obtidas. Os dados mensurados pelo polarímetro, foram impressos, e os resultados usados no estudo para a comparação com o grupo controle. Padronizou-se primeiro a obtenção de imagens do olho direito.

O equipamento é comercialmente conhecido como *GDxTM Glaucoma Scanning system*[®] (Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, USA). É um dos equipamentos que analisa a espessura da camada de fibras nervosas da retina, através do princípio da polarimetria. É um oftalmoscópio confocal associado a um modulador de polarização e uma unidade detectora de polarização que obtém e grava imagens em alta resolução. Baseia-se na reflexão de um feixe de luz monocromática de comprimento de onda de 780nm (próximo ao infravermelho), emitido por um laser diodo de baixa potência (5mW) e projetado na retina de forma confocal, em ângulo de rastreamento de 15 graus. É emitido um feixe de laser que passa por um polarizador interno de forma a obter luz polarizada, é então defletida por um complexo sistema de cristais na unidade de varredura e emitido nas direções horizontal e vertical (eixos x e y). Antes de deixar o aparelho, o raio passa por modulador de polarização que visa compensar a birrefringência exercida pelo segmento anterior do olho, principalmente a córnea e o cristalino. Os raios incidentes ultrapassam a camada de fibras nervosas da retina, são refletidos nas camadas mais externas, especialmente no epitélio pigmentado e voltam a atravessar a camada de fibras nervosas, em seu retorno, sendo o feixe refletido capturado por um detector óptico e enviado a uma unidade processadora para

tratamento digital. A análise é feita por varredura de uma área de 256 x 256 pontos retínicos peripapilares (65.536 pontos no total). Cada ponto é mensurado pela unidade de detecção de polarização^{32,33,39}.

3.14 Os parâmetros

Razões

- Simetria: Razão do valor médio da espessura dos 1.500 pontos mais espessos do quadrante superior com a média dos 1.500 pontos mais espessos do quadrante inferior. Visa detectar assimetrias entre os quadrantes, superior e inferior;
- Razão superior: Razão da média dos 1.500 pontos mais espessos do quadrante superior com a média dos 1.500 pontos medianos do quadrante temporal;
- Razão inferior: Razão da média dos 1.500 pontos mais espessos do quadrante inferior com a média dos 1.500 pontos medianos do quadrante temporal;
- Razão superior / nasal: Razão da média dos 1.500 pontos mais espessos do quadrante superior com a média dos 1.500 pontos medianos do quadrante nasal.

Modulações

- Modulação máxima: Trata-se de um valor que indica a diferença entre as porções mais espessas e as mais finas da retina, nos diversos quadrantes.
- Modulação da elipse: Trata-se de um valor que indica a diferença entre as porções mais espessas e as mais finas da retina, dentro da elipse.

Médias

- Média da espessura: Média, em μm , considerando-se 65.536 pontos;
- Média da elipse: Média da espessura, em μm , dentro da elipse situada a 1,75 diâmetro do disco óptico;
- Média superior: Média da espessura, em μm , no quadrante superior dentro da elipse;
- Média inferior: Média da espessura, em μm , no quadrante inferior dentro da elipse.

Integral

- Integral superior: Área total sob a curva no gráfico, referentes aos pontos da elipse, no quadrante superior.

Cálculo especial

- *Number*: Número adimensional variando de 0 a 100. Este parâmetro consiste na análise de 130 variáveis através de cálculo complexo. O resultado é apresentado na forma de número que varia de zero a 100. O fabricante sugere que valores menores que 30 seriam normais, entre 30 e 70, limítrofes e, maiores que 70, indicativos de glaucoma. A forma precisa do cálculo não é revelada pelo fabricante. Esta variável funciona como uma variável qualitativa.

O impresso fornecido pelo aparelho é chamado de *Extend Analysis* (fig. 4). Este exhibe os resultados, já comparados com um banco de dados que está incorporado ao aparelho, através de um programa denominado de *GDX*[®]. Neste estudo, não se consideraram os índices do pacote estatístico do equipamento, e sim, apenas, os resultados quantitativos referentes aos parâmetros emitidos pelo aparelho.

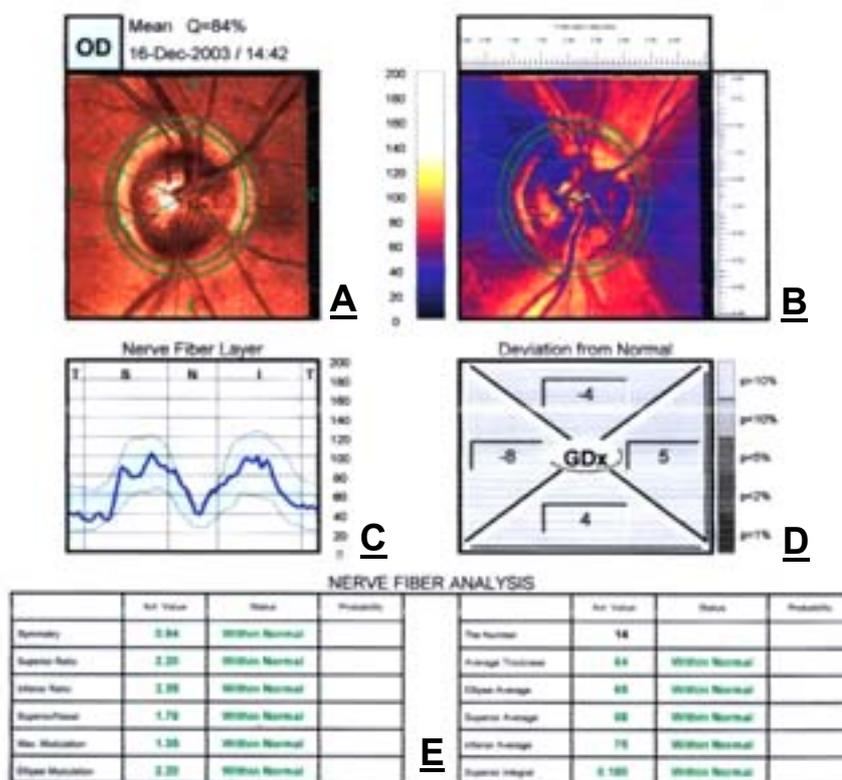


Figura 4. Observa-se a imagem fundoscópica (A), o mapa do retardo (B), o gráfico *Nerve Fiber Layer* (C), o gráfico *Deviation from normal* (D) e o quadro de parâmetros (E)

3.15 Dados demográficos

Vinte e cinco pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica e 23 indivíduos controles, foram incluídos no presente estudo.

Dos 25 indivíduos do grupo de estudo, 15 (60%) eram do gênero masculino e 10 (40%) do feminino. As idades variaram de 37 a 73 anos com média de 51,6 +/- 9,6 anos. O equivalente esférico variou de - 3,75 a + 6,00 dioptrias esféricas com média de + 0,50 +/- 1,54.

Dos 23 indivíduos do grupo controle, 14 (60,8%) eram do gênero masculino e 9 (39,2%) do feminino. As idades dos indivíduos deste grupo variaram de 37 a 76 anos com média de 50,2 +/- 11,2 anos. O equivalente esférico variou de - 2,37 a + 3,75 dioptrias esféricas com média de + 0,20 +/- 1,15.

Testou-se a homogeneidade dos grupos quanto à idade e não se observou diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,62$).

Testou-se a homogeneidade dos grupos quanto ao equivalente esférico e não se observou diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,29$).

No presente estudo, foram considerados os dois olhos de cada indivíduo, para o estudo das variáveis.

Os anexos 2 e 3 mostram a identificação, idade, gênero e equivalente esférico dos indivíduos incluídos nos grupos de estudo e controle, respectivamente.

3.16 Montagem do banco de dados e análise estatística dos resultados

Os resultados foram agrupados em um banco de dados do programa *InStat*[®] e para analisar as diferenças entre as proporções, utilizou-se o teste *T de student*. Os resultados seguem apresentados como tabela. Em todos os casos, o nível de significância para a rejeição da hipótese nula foi fixado em um valor menor ou igual a 0,05 (5%). Quando o valor da estatística calculado apresentou significância, foi usado um asterisco (*) para caracterizá-la.

3.17 Ética

Este estudo foi submetido à aprovação pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco. Os pacientes foram informados, em linguagem acessível, que estavam participando de uma pesquisa clínica e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

4.1 Dados quantitativos dos parâmetros da polarimetria

A distribuição dos parâmetros da análise da camada de fibras nervosas da retina com seus respectivos valores mínimo e máximo (variação), média, desvio padrão e significância estatística, seguem na tabela 1:

Tabela 1. Distribuição dos valores dos parâmetros do *GDx*[®] para a análise da camada de fibras nervosas da retina. Valores mínimo e máximo (variação), média, desvio padrão e significância estatística de cada parâmetro relacionada com seu respectivo grupo.

Parâmetro	Estudo			Controle			p
	Variação	Média	DP	Variação	Média	DP	
Simetria	0,77-1,18	0,95	0,09	0,75-1,12	0,96	0,08	0,59
Razão superior	1,51-3,41	2,23	0,42	1,64-3,86	2,21	0,42	0,84
Razão inferior	1,44-3,41	2,35	0,44	1,51-4,22	2,32	0,53	0,76
Razão superior/nasal	1,39-2,76	2,06	0,31	1,32-3,00	2,05	0,37	0,91
Modulação máxima	0,72-2,41	1,48	0,41	0,55-3,22	1,43	0,52	0,62
Modulação da elipse	1,39-4,08	2,73	0,69	1,00-5,00	2,61	0,89	0,46
Número	7,00-74,00	18,18	11,65	7,00-54,00	16,70	10,08	0,51
Média da espessura	45,00-83,00	59,90	9,22	46,00-104,00	65,59	13,02	0,01*
Média da elipse	48,00-88,00	62,96	9,49	49,00-109,00	69,02	13,09	0,01*
Média superior	51,00-92,00	66,76	9,66	48,00-114,00	74,13	14,31	< 0,00*
Média inferior	50,00 -108,00	77,20	13,05	59,00-127,00	82,43	14,27	0,05*
Superior integral	0,14-0,25	0,18	0,03	0,13-1,15	0,22	0,14	0,05*

DP – Desvio padrão

p – Significância estatística

DISCUSSÃO

5.1 Escolha do tema

A esquistossomose continua a ser um problema de saúde pública no Nordeste do Brasil, sendo Pernambuco, o estado que possui umas das mais altas taxas de prevalência desta doença^{6,9,13}. Devido a sua grande importância para a região, o programa de pós-graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, tem a esquistossomose mansônica como uma das linhas de pesquisa, tendo publicado ao longo dos anos, inúmeros estudos sobre este tema.

5.2 Justificativa de testar a hipótese

A forma hepatoesplênica da doença pode cursar com achados oftalmológicos, em especial, na retina. Já foram relatados, em vários estudos, as presenças de hemorragias pré-hialóideas, hemorragias retinianas superficiais, exsudatos duros, manchas algodinosas, ingurgitamento e tortuosidade venosa¹⁷⁻²². Estes achados, apesar de inespecíficos, sugerem que exista uma perda do equilíbrio microcirculatório na retina, neste grupo de pacientes.

Especificamente, para portadores da forma cirúrgica da esquistossomose mansônica hepatoesplênica, submetida a esplenectomia, ligadura de veia gástrica esquerda e autoimplante de tecido esplênico, foi descrito o retardo do tempo de chegada do contraste fluoresceínico na retina. Este retardo sugere lentidão do fluxo no sistema venoso por dificuldade de circulação sanguínea¹⁶.

A esquistossomose é responsável por lesões que vão repercutir na hemodinâmica do sistema venoso portal, sistema arterial pulmonar e, possivelmente, outros sistemas sanguíneos. Pode ocorrer reversão do fluxo hepatopetal para hepatofugal, e, através da veia gástrica esquerda, influir na pressão do sistema ázigo e potencialmente dificultar a drenagem de estruturas crânio-faciais. Este obstáculo ao fluxo sanguíneo, também poderia explicar a tortuosidade e o aumento de calibre dos vasos venosos retinianos^{15,16}.

O fluxo sanguíneo, em qualquer tecido, é determinado pela pressão de perfusão e pela resistência ao fluxo sanguíneo através da rede vascular, ao longo do trajeto entre artérias e veias. A pressão de perfusão é expressa pela pressão arterial (P.A) - pressão venosa (P.V). Fluxo sanguíneo = pressão de perfusão /

resistência⁹¹. A elevação da pressão venosa, nos pontos de saída do sangue venoso do olho, contrapõe-se ao fluxo sanguíneo ocular, diminuindo a pressão de perfusão sanguínea dos tecidos²⁵. Essa resistência pode ser alterada por hormônios, por influências autonômicas nos vasos e por necessidades metabólicas locais²⁶.

A hipertensão porta não é em si uma doença, e sim, uma complicação que pode ocorrer em várias doenças. Cirróticos podem cursar com hipertensão porta, varizes esofageanas com rupturas e sangramentos, semelhantes aos esquistossomóticos hepatoesplênicos¹⁵. Ao se estudar o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes cirróticos com hipertensão porta sem encefalopatia hepática avançada, através de angiografia com tecnécio, observou-se que há retardo do fluxo sanguíneo cerebral (especialmente para o lobo frontal)⁹².

Apesar de não existirem, até o momento, estudos similares com esquistossomóticos, supõe-se que estes podem se comportar de forma semelhante, por compartilharem de características hemodinâmicas similares. Poderia se supor a existência de lentidão da circulação cerebral, conseqüentemente ocular, em pacientes esquistossomóticos.

Como existe uma relação estreita entre atividade neural e níveis de perfusão capilar²⁶ e, a camada de fibras nervosas da retina é composta de axônios das células ganglionares^{27,28} que são particularmente susceptíveis a isquemia^{23,24}, decidiu-se avaliar se esta camada apresentava-se alterada, em um grupo de pacientes esquistossomóticos da forma hepatoesplênica.

5.3 Considerações sobre os mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo ocular

A auto-regulação é um termo aplicado ao fenômeno fisiológico no qual a resistência da rede vascular altera-se dinamicamente para manter o nível constante requerido pelas atividades metabólicas locais, a despeito de alterações da pressão de perfusão^{25,91}. Alguns órgãos exibem esse fenômeno. Podemos citar o fígado e sistema nervoso central e, como conseqüência, o nervo óptico e a retina. O nervo óptico e a retina apresentam fluxo sanguíneo constante, apesar de pequenos obstáculos externos, alterando-se de acordo com as necessidades metabólicas locais²⁴. A retina e o nervo óptico, portanto, podem sofrer isquemia quando a

capacidade de auto-regulação vascular for ultrapassada ou quando essa auto-regulação for deficiente. A capacidade de auto-regulação é ultrapassada quando a pressão venosa estiver excessivamente alta. Como resultado, a pressão de perfusão fica reduzida, impedindo que o sangue circule através da rede vascular, por mais dilatada que esta esteja. Defeitos na auto-regulação podem ocorrer se o leito vascular não é estimulado pelos sinais químicos ou se ele é incapaz de se dilatar quando estimulado. Os padrões de suprimento arterial e de drenagem venosa, entre as regiões peripapilar e a cabeça do nervo óptico, parecem ter implicações no dano as células ganglionares da retina²⁵.

No contexto da auto-regulação vascular, estão envolvidos pelo menos dois mediadores celulares que atuam primariamente como hormônios ou como neurotransmissores: o óxido nítrico e a endotelina²⁵. Contrastando com o óxido nítrico que é relaxante (vasodilatador), a endotelina-1 é um potente vasoconstrictor. Além de atuarem na modulação local do fluxo sanguíneo, o óxido nítrico e a endotelina estão também envolvidos na regulação da pressão ocular⁹³⁻⁹⁵.

Existem várias evidências de que o óxido nítrico realiza um importante papel na regulação do fluxo sanguíneo ocular. Estudos experimentais, em diferentes espécies e utilizando diferentes métodos, demonstram que o fluxo sanguíneo coroidal é muito reduzido e, em menor escala, o fluxo sanguíneo para a cabeça do nervo óptico e retina, após a inibição da síntese do óxido nítrico. Em humanos, os estudos só demonstram que estas alterações ocorram na circulação coroidal⁹⁶. Também é sabido que o óxido nítrico é um dos mediadores da resposta vascular ocular em resposta a alterações na concentração de Pco₂ ou de Po₂ e a substâncias como acetilcolina, bradicinina, histamina, substância P e insulina^{97,98}.

5.4 Esquistossomose e sua influência sobre os mediadores da auto-regulação do fluxo sanguíneo

O óxido nítrico tem sido muito estudado devido a sua relevância como mensageiro intra e intercelular e como citotoxina em vários eventos, incluindo reações inflamatórias e imunológicas. Especificamente no caso de infecção por *Schistosoma mansoni*, o óxido nítrico tem importante função na regulação da reação

inflamatória induzida pelos ovos, prevenindo a morte celular do hepatócito e difusão do dano celular⁹⁹.

O achado comum aos casos de hipertensão porta é o aumento da resistência ao fluxo venoso no sistema portahepático. Alterações hemodinâmicas ocorrem em animais e humanos com hipertensão porta. Vasos colaterais se abrem para descomprimir o sistema venoso e há conseqüente aumento do fluxo sanguíneo para o território esplênico. Teorias sugerem que o aumento da produção vascular de óxido nítrico seja o principal evento na patogênese das alterações hemodinâmicas secundárias¹⁰⁰.

Tem sido observado, *in vitro*, o efeito da inibição da síntese de óxido nítrico na formação do granuloma a partir de células mononucleares do sangue periférico de pacientes portadores de esquistossomose mansônica e que sua inibição é responsável pela exacerbação da reação granulomatosa¹⁰¹. Observou-se também que os níveis de superóxido e óxido nítrico estavam significativamente elevados nos monócitos de 15 pacientes com esquistossomose mansônica, evidenciando a importância destes radicais, na resposta imune contra este tipo de infecção¹⁰².

Como muitos patógenos, que apresentam alguma fase do seu ciclo evolutivo no espaço intravascular, a larva do *Schistosoma mansoni* encontra-se em contato direto com as células endoteliais dos vasos sanguíneos, levando, em última análise, ao aumento dos níveis de óxido nítrico como parte da resposta imunológica de defesa contra o parasito¹⁰³.

5.5 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle, devido às vantagens de serem relativamente baratos, utilizar amostras (menor número de indivíduos envolvidos) e terem resultados relativamente rápidos. Os casos incidentes de portadores de esquistossomose hepatoesplênica foram comparados a um grupo controle de pacientes não apresentavam hipertensão porta.

Poderia ter sido realizado um estudo de série de casos e os resultados comparados com o banco de dados do aparelho. O GDx[®] fornece, além das medidas da camada de fibras nervosas da retina em forma de parâmetros, uma comparação destes resultados com um banco de dados. Este pacote estatístico é

baseado em dados normativos, obtidos a partir de mais de 1.100 olhos de voluntários normais, com idades variando de 18 a 80 anos e de várias raças. Os resultados obtidos pelo aparelho, em cada paciente, são então comparados com este banco de dados e os valores são impressos em relatório denominado *Extended Analysis*. Os valores encontrados são comparados com os resultados esperados para a idade e para a raça e são classificados como dentro ou fora da normalidade, de acordo com a comparação com esta database disponível. Os valores são expressos em números, porcentagens e gráficos e qualificados em normais (*withnormal*), limítrofes (*borderline*) e anormais (*outsidenormal*) de acordo com o esperado para cada paciente, segundo o programa do aparelho^{32,33,39}.

Optou-se pelo estudo do tipo caso-controle para evitar as comparações realizadas pelo programa do aparelho. As informações contidas no mesmo, podem funcionar como um fator de viés. Muito provavelmente, as diferenças existentes na população em estudo, são melhores comparadas com um grupo de paciente com mesmas características sócio-econômicas e culturais, do que com o grupo de indivíduos não brasileiros do banco de dados do aparelho.

5.6 Tamanho da amostra

As taxas da real prevalência da doença, e, de suas formas graves, não são exatas. Deve-se chamar atenção, para os resultados publicados no Brasil, nos diferentes estudos, podem não representar a realidade. As prevalências, usadas para esses cálculos não foram obtidas através de amostras representativas da população⁶. Ainda mais escassos são os dados sobre a prevalência das lesões oculares da esquistossomose mansônica, constituindo limitação para o cálculo do tamanho da amostra.

5.7 Caracterização da amostra

Para uma avaliação correta dos resultados obtidos com o *GDxTM Scanning Laser System[®]*, faz-se necessário o conhecimento de outras variáveis que possam influenciar na aquisição destas medidas. Estudos salientam as influências da raça e da idade, na espessura da camada de fibras nervosas da retina.

Avaliou-se a influência da idade sobre a medida do retardo em 75 olhos de 75 voluntários normais. Observou-se uma correlação linear inversa e significativa entre idade e espessura no anel localizado a 1,5 diâmetro do disco óptico para todos os quadrantes e calculou-se que a redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina, seria de $0,2\mu\text{m}/\text{ano}$ ³⁴. Em outro estudo foi medida a espessura da camada de fibras nervosas da retina, em 210 indivíduos normais e 100 pacientes com hipertensão ocular para investigar a influência da idade. Os resultados confirmaram, através de regressão linear, que há uma diminuição gradual da espessura com a idade³⁸.

Comparou-se a influência da idade e da raça na análise da camada de fibras nervosas da retina, utilizando o laser confocal polarizado. Foram estudados 150 indivíduos normais divididos em diferentes grupos étnicos (brancos, afro-caribenhos, asiáticos e chineses) com idades entre cinco a 90 anos (média de $43,9 \pm 20,9$). Neste estudo, não foram descritos os critérios utilizados nas definições das raças. Observou-se correlação inversa e significativa da espessura da camada de fibras nervosas com a idade ($p < 0,001$). Em relação à raça, notou-se uma menor espessura média estatisticamente significativa ($p = 0,002$) nos indivíduos de origem afro-caribenha quando comparados aos indivíduos de raça branca. Comparações com os chineses e asiáticos não foram possíveis devido ao número insuficiente de indivíduos para realização de testes estatísticos⁷⁹.

Ainda em relação às diferenças étnicas, foram estudadas as medidas da camada de fibras nervosas da retina de 133 olhos de 133 indivíduos normais da raça negra e compararam-nas com aquelas obtidas de 133 olhos de indivíduos normais da raça branca. Os indivíduos foram homogeneizados por sexo e por idade. Os resultados demonstraram que, as espessuras nos quadrantes, superior e inferior, eram significativamente menores na raça negra¹⁰⁴.

Para minimizar a comparação de grupos não semelhantes (vício de seleção), exceto para a variável em estudo, realizou-se uma homogeneização das amostras por gênero, idade, e, condição sócio-econômica e geográfica. Os pacientes foram homogeneizados por gênero, apesar de não existirem na literatura, até o presente momento, estudos que investiguem diferenças entre as medidas obtidas com o laser confocal polarizado, nos gêneros masculino e feminino. Foram também homogeneizados por idade porque se sabe que existe uma diminuição

significativa do número de fibras nervosas com o avançar da idade, estimando uma média para perda anual de 4.000 a 5.000 fibras⁶³⁻⁶⁵.

Os pacientes do grupo de estudo foram comparados com indivíduos (grupo controle) de área de zona endêmica. Os pacientes são procedentes dos subúrbios da região metropolitana do Recife e das cidades da Zona da Mata do estado de Pernambuco. Os dois grupos de pacientes, do presente estudo, apresentam condições culturais e sócio-econômicas semelhantes. Neste estudo, não se tentou definir raça. A miscigenação brasileira condiciona uma dificuldade na definição de critérios para classificação, nos diferentes grupos étnicos.

5.8 Caracterização do grupo controle

O diagnóstico, ou ausência de diagnóstico de hipertensão porta, foi baseado em dados da anamnese (questionado sobre a doença, banhos de rio, episódios de hemorragia alta ou baixa) e em exames complementares (exame ultra-sonográfico hepático e esplênico).

5.8.1 Utilização da ultra-sonografia

A ultra-sonografia tem sido largamente empregada, quer em estudo de campo, definindo o grau de morbidade de diferentes regiões endêmicas, quer a nível hospitalar, principalmente no estudo da forma hepatoesplênica, propiciando uma importante ferramenta para as pesquisas clínicas e epidemiológicas. Os principais sinais ultra-sonográficos relacionados à esquistossomose hepatoesplênica são: fibrose periportal, hipertrofia do lobo esquerdo, atrofia do lobo direito, espessamento da parede da vesícula biliar, aumento do diâmetro dos vasos portais e esplenomegalia. Além destes, a ultra-sonografia é tão sensível quanto à biópsia hepática para diagnosticar fibrose periportal, sendo indicada como o método de escolha para detectar a fibrose na esquistossomose^{12,105}.

O diagnóstico laboratorial, através exame parasitológico de fezes pelo método *Kato-Katz*, seria realizado no grupo controle para excluir pacientes esquistossomóticos. O exame apresenta improbabilidade de falsos positivos, simplicidade, baixo custo e permite obtenção de dados quantitativos de ovos por

gramas de fezes. É o exame de escolha baseada nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para uso em inquéritos epidemiológicos de identificação de portadores e emprego em programas de controle¹⁰⁶.

No presente estudo, além do exame ultra-sonográfico para afastar a possibilidade de hipertensão porta, seria realizada exame parasitológico de fezes (seriado) para exclusão de pacientes esquistossomóticos. O exame não foi realizado e não constou nos critérios de exclusão, pela constante negativa dos indivíduos, em fazê-lo.

5.9 Exame oftalmológico.

5.9.1 Erro refracional

Até o presente momento, não existem muitos estudos que demonstrem haver diferenças na espessura da camada de fibras nervosas da retina relacionada com o grau de ametropia. Tal preocupação reside no fato de que a polarimetria de varredura laser baseia-se na birrefringência onde um feixe luminoso polarizado, ao passar pelo complexo óptico ocular, bi-direcionalmente, poderia sofrer à influência das ametropias.

Demonstrou-se que, em indivíduos normais com o equivalente esférico com valores menores que +/- 6,00 dioptrias esféricas, não foram detectadas influências significativas sobre os valores¹⁰⁹. Mas, em indivíduos com alta miopia (entre -7,50 e -22,00 dioptrias esféricas, média de - 12,50 +/- 3,5) e com atrofia coriorretiniana peripapilar, observou-se que a maioria dos parâmetros do *GDx*[®] era estatisticamente diferente do grupo controle ($p < 0,05$). Os aumentos dos valores dos parâmetros seriam explicados pela alta refletividade da esclera, na área da atrofia coriorretiniana peripapilar¹¹⁰. Em outro estudo com olhos míopes (entre -1,00 to -15,00 dioptrias esféricas), observou-se uma relação linear de diminuição gradual da espessura da camada de fibras nervosas da retina com o aumento do grau da miopia ($p < 0,05$)¹¹¹.

Neste estudo, os valores das refrações foram convertidos para equivalente esférico, para fins de comparação. Observou-se média de + 0,50 (+/- 1,54) dioptrias esféricas, para o grupo de estudo, e de, + 0,20 (+/- 1,15) dioptrias esféricas, para o grupo controle, não se observando, diferença estatisticamente significativa, entre

eles ($p = 0,29$). Além disto, não houve nenhum indivíduo, nos dois grupos, com área da atrofia coriorretiniana peripapilar.

5.9.2 Exclusão de glaucomatosos.

Em todos os pacientes foi realizado exame oftalmológico na tentativa de se identificar qualquer alteração que pudesse, de alguma forma, alterar a camada de fibras nervosas da retina ou prejudicar a sensibilidade do exame, minimizando a influência de outras variáveis (vício de confusão).

O glaucoma, talvez seja o principal viés de confusão. É uma neuropatia óptica de causa multifatorial, caracterizada pela lesão progressiva do nervo óptico, com conseqüente repercussão no campo visual. A elevação da pressão intra-ocular é seu principal fator de risco^{107,108,112,113}. A maioria dos estudos sobre glaucoma, opta por considerar a pressão ocular normal para valores menores que 21mmHg.

Optou-se neste estudo, por valores mais baixos, 18mmHg. A justificativa baseia-se em vários inquéritos populacionais, realizados no Brasil, nos quais foi observado que a pressão ocular em brasileiros é mais baixa do que as encontradas em estudos em populações na América do Norte e Europa. É importante salientar que é possível ocorrer dano glaucomatoso na vigência de pressões oculares consideradas normais, caracterizando a doença conhecida como, glaucoma de pressão normal^{33,107,108}.

A medida da escavação papilar é uma estimativa subjetiva da relação escavação / disco. Além da avaliação dos diâmetros, vertical e horizontal, também foram observados sinais sugestivos de dano glaucomatoso como hemorragias peripapilares, espessura da rima neural, *notch*, sinal da baioneta, dentre outros. O dano glaucomatoso tem como conseqüência aumento da escavação papilar principalmente em seu diâmetro vertical^{103,107,108,112}. Escavações papilares menores que 0,5 são pouco específicas para o diagnóstico de glaucoma mas apresentam boa sensibilidade. Além disto existe aumento da especificidade com o progredir de seu tamanho¹¹³. Considerou-se como normal, no presente estudo, pacientes com escavações papilares iguais ou menores que 0,4, simétricas bilateralmente e sem outros sinais de possível dano glaucomatoso.

A não realização do exame de campo visual, nestes pacientes, pode ter introduzido viés de confusão, caso algum paciente seja portador de glaucoma. Detectar alterações de campo visual é particularmente importante em doenças que afetam primeiramente o campo visual periférico e não a visão central, como no glaucoma, porque essas são despercebidas pelo paciente. A objetividade e acurácia diagnóstica transformaram a perimetria em “padrão ouro” para o diagnóstico de glaucoma. Além de ser possível haver defeito no campo visual (dano funcional) sem defeito estrutural evidente. Contudo, evidências sugerem que o exame de campo visual não apresenta altas, sensibilidade e especificidade, para definição de dano glaucomatoso precoce. Estudos histológicos demonstraram que, para haver repercussão no campo visual, é necessário dano aproximadamente de 30 a 50% das fibras nervosas do disco óptico. Outra característica importante é o efeito aprendido. Para se confirmar uma alteração, é preciso que esta seja reproduzida em um segundo campo visual para que se possa confirmá-la, descartando uma flutuação da resposta do paciente^{33,108,112,113}.

5.10 Uso do laser confocal polarizado no exame da camada de fibras nervosas da retina

O exame da camada de fibras nervosas da retina, com o uso do laser confocal polarizado, foi escolhido por ser um método não invasivo e ainda que, inúmeras publicações dão conta da boa reprodutibilidade além de adequados coeficientes de variabilidade intra e interoperador^{32-37,74}. No presente estudo, os exames foram realizados sempre no mesmo ambiente, nas mesmas condições de luminosidade, no mesmo aparelho e pelo mesmo examinador. Esta normatização teve como objetivo minimizar os vícios de aferição e as possíveis variabilidades entre operadores distintos.

Os pacientes, do presente estudo, realizaram os exames com o diâmetro pupilar normal (sem uso de drogas midráticas), apesar de não terem sido relatadas diferenças estatisticamente significantes na realização do exame, em midríase medicamentosa^{114,115}.

Deve-se considerar ainda que, em relação a este método, existem fatores que podem afetar a aquisição das imagens. Outras estruturas oculares também têm

propriedades birrefringentes. As principais são a córnea e o cristalino^{110,111,114-117}. Modificações no aparelho, têm sido realizadas com o intuito de compensar estas alterações. Na tentativa de minimizar estes fatores de confusão, é incorporado ao aparelho, um modelo matemático para compensar o retardo causado por estruturas do segmento anterior, apesar desta compensação não ser capaz de neutralizar por completo a propriedade de birrefringência da córnea¹¹⁷. Existem evidências que a atrofia peripapilar, em pacientes com alta miopia, também pode produzir alterações nas medidas obtidas. Isto ocorre devido à alta refletividade das áreas visíveis da esclera^{110,111,116}. Utiliza-se comprimento de onda próximo ao infravermelho (780nm) com o objetivo de minimizar a refletividade. No presente estudo não havia nenhum indivíduo, nos dois grupos, que apresentasse atrofia miópica peripapilar, ao exame fundoscópico.

5.11 Considerações sobre os resultados obtidos.

O *GDxTM Glaucoma Scanning system®* é um aparelho que foi projetado, e vem sendo aperfeiçoado, com objetivos direcionados para o diagnóstico do glaucoma. Como característica, os indivíduos glaucomatosos apresentam perdas maiores na camada de fibras nervosas da retina nos setores, superior e inferior. As definições das fórmulas para os cálculos dos parâmetros que representam razões, modulações, integral e um cálculo especial, foram desenvolvidas com o objetivo de aumentar a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico desta doença. Estas fórmulas objetivam destacar esta característica do glaucoma em relação à perda de camadas de fibras nervosas, nos setores, superior e inferior. Os parâmetros *The number, Superior to nasal, Ellipse modulation e maximum modulation* são os que apresentam maiores índices de sensibilidade para o diagnóstico de glaucoma^{33,40}. Algumas funções lineares discriminantes, utilizando a análise conjugada de diversos parâmetros, já foram desenvolvidas com o objetivo de aumentar a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de glaucoma^{39,41}. No presente estudo, estes parâmetros não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos.

Os parâmetros que representam valores de médias e o parâmetro que representa uma integral, apresentaram, todos, diferenças estatisticamente

significantes, entre os grupos. Estes resultados sugerem haver, no grupo de estudo, uma diminuição homogênea na camada de fibras nervosas da retina, em todos os setores da região peripapilar. Esta característica de diminuição homogênea nos pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos, em estudo, difere do comportamento da perda da camada de fibras nervosas da retina, em pacientes glaucomatosos. É possível que às mudanças hemodinâmicas causadas pela hipertensão porta nos pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica deste grupo em estudo, sejam responsáveis por esta diminuição difusa observada.

CONCLUSÕES

As análises dos resultados, permitem concluir que :

- Todos os parâmetros que representam médias (Média da espessura, Média da elipse, Média superior, média inferior) e o que representa uma integral (Integral superior) apresentaram diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos estudados.
- Todos os parâmetros estudados que representam razões (Simetria, Razão superior, Razão inferior, Razão superior/Nasal), modulações (Modulação máxima e Modulação da elipse) e o cálculo especial (Number) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos estudados.

Os achados emprestam suporte a hipótese de que às mudanças hemodinâmicas causadas pela hipertensão porta, nos pacientes portadores de esquistossomose mansônica da forma hepatoesplênica, sejam responsáveis pela diminuição difusa da camada de fibras nervosas da retina, observadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Ross AGP, Sleight AC, Li Y. Schistosomiasis in the People's Republic of China: prospects and challenges for the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:270-295.
2. Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams G M, McManus, DP. Current Concepts: Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346:1212-20.
3. World Health Organization. The UNPD. World Bank. Special programme for research and Training in Tropical disease. www.who.int/tdr/~diseases/schisto/default.htm
4. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Tropica*, 2000, 77;41-51.
5. Bac DJ, Teichler MJ, Jonker LC, Merwe CFVD. Schistosomiasis in ectopic or unusual sites: a report of five cases. *South Afr Med J* 1987; 72:717-8.
6. Katz N, Peixoto SV. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33: 303-08.
7. World Health Organization. Expert Committee on Control of Schistosomiasis. Second Report. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series 830).
8. World Health Organization. Strategic Direction for research (TDR): Schistosomiasis. February 2002. www.who.int/tdr/diseases/schisto/direction.htm.
9. Barbosa CS, Silva CB, Barbosa FS. Esquistossomose: reprodução e expansão da endemia no Estado de Pernambuco no Brasil. *Rev Saúde Pública*, 1996; 30: 609-616.
10. Coutinho AD, Domingues AL. Esquistossomose mansoni. In: Dani R, Castro IP. *Gastroenterologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.1697-1728.
11. Sadala, R. Esquistossomose mansoni. In: Dani R. *Gastroenterologia Essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 659-667.
12. Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepato-intestinal e hepatoesplênica. In: Malta J. *Esquistossomose mansônica*. Recife, Ed. Universitária da UFPE. 1994:91-109.

13. Barbosa FS, Gonçalves JF, Melo MCV. Formas hepatoplênicas da esquistossomose mansônica no interior do Nordeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública* 1995;11: 325-331.
14. Kelner S. Avaliação crítica da cirurgia na hipertensão portal esquistossomótica. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87: 357-68.
15. Petroianu A. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta na esquistossomose mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36:253-65.
16. Souza ACD, Brandt CT, Ventura L. Retinal fluorescein contrast arrival time of young patients with the hepatosplenic form of the Schistosomiasis mansoni. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002; 97:161-64.
17. Newton JC, Kanchanaranya C, Previte Jr. LR. Intraocular Schistosoma Mansoni. *Am J Ophthalmol* 1968; 65: 774-8.
18. Pittella JEH, Oréfice F. Schistosomotic Choroiditis II: report of first case. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 300-2.
19. Moreno RC. Sobre algunas lesiones oculares en la Schistosomíasis Mansoni. *Arch Ven Soc Otorrino Laringol Oftalmol Neurol* 1946; 1: 158-75.
20. Lemos E. Alterações retinianas na esquistossomose hepatoesplênica. *Rev Bras Oftalmol* 1980; 24: 123-8.
21. Neves J, Souza DWC. Infecções causadas por trematódeos sangüíneos. In: Neves J. *Diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983. p.877-917.
22. Souza, ACD; Brandt, CT; Ventura, LO; Orefice, F. Achados oftalmológicos em jovens portadores de esquistossomose hepatoesplênica submetidos a esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante esplênico. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 2001; 46:89-94.
23. Neufeld AH, Kawai S, Das S, Vora S, Gachie E, Co JR, Manning PT. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res* 2002; 75:521-8.
24. Riva CE, Harino S, Shonath RD, Petrig BL. Flocker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats. *Neurosci Lett* 1991; 128:291-6.
25. Anderson, DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 5-9, 1999.

26. Anderson, DR. Glaucoma capillaries and pericytes: blood flow regulation. *Ophthalmologica* 1996; 210: 257-62.
27. Guyton AC. *Fisiologia Humana*, Editora Guanabara, 1998.
28. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol.* 1996; 40: 369-78.
29. Milkelberg FS, Drance SM, Shulzer M, Yidegliligne H, Wesi H. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology.* 1989; 96: 1325-28.
30. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects *Arch Ophthalmol.* 1982;100:807-814.
31. Rhadius RL. Thickness of retinal fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol* 1980 98:1625.
32. Launde-Pimentel R, Costa VP. *Análise da camada de fibras nervosas da retina: um guia para interpretar o exame da polarimetria.* Rio de Janeiro: Cultura Médica 2001, 122p.
33. Costa VP. *Laser Confocal Polarizado no diagnóstico de glaucoma: avaliação da influência de fatores sobre a sensibilidade e especificidade calculadas por meio de fórmula linear discriminante [tese].* São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2001.
34. Chi QM, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 1995; 4: 406.
35. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahroki S. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 :732.
36. Zangwill L, Berry CA, Garden, VS, Weinreb RN. Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber layer analyzer II. *J Glaucoma.* 1997; 6: 384-9.
37. Junghardt A, Schmid MK, Schipper I, Wildberger H, Seifert B. Reproducibility of the data determined by scanning laser polarimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996; 234:628-32.
38. Tjon-Fo-San, M ; Lemij, HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1997;123: 62-9.

39. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1583-1589.
40. Suzanna Fr, R ; Takahashi, WY ; Nakamura, NFK. Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras nervosas da retina através da polarimetria de varredura laser. *Rev Bras Oftal* 1998; 57:17-22.
41. Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Goncalves DC, Silva LM, Costa VP. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual field and scanning laser polarimetry measurements. *Br J Ophthalmol*. 2001 ;85(5):586-91. Erratum in: *Br J Ophthalmol* 2002;86:707.
42. Wang S, Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M, Lund RD. Progressive Optic Axon Dystrophy and Vascular Changes in rd Mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2000; 41:537-545.
43. Miller RL, Armelagos GJ, Ikram S, De Jonge N, Krijger FW, Deelder AM. Palaeoepidemiology of *Schistosoma* infection in mummies. *BMJ* 1992 29:555-556.
44. Sturrock RF. Schistosomiasis epidemiology and control: how did we get here and where should we go? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96: 17-27.
45. Faust EC. An inquiry into the ectopic lesions in Schistosomiasis. *Am J Trop Med* 1948;28: 175-99.
46. Coutinho M, Freire Jr O, Dias JCP. The Noble Enigma: Chagas' Nominations for the Nobel Prize. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 91: 123-29.
47. University of Cambridge. Department of Pathology. Schistosomiasis Research Group The History of Shistosomiasis. www.path.cam.ac.uk/~schisto/History/History.html
48. Andrade, ZA. A esquistossomose no Brasil após quase um século de pesquisas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:509-513.
49. Verjovski-Almeida S, DeMarco R, Martins EA, Guimaraes PE, Ojopi EP, Paquola AC, et al. Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. *Nat Genet*. 2003 35:148-57.
50. Gonçalves EC, Fonseca APC, Pittella JEH. Frequency of Schistosomiasis *Mansoni* of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. *J Trop Med Hyg* 1995; 98: 289-95.

51. Brandt CT, Maciel DT, Azevêdo FAS. Esquistossomose mansônica hepatoesplênica em crianças: desenvolvimento pondo-estatural após tratamento cirúrgico. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1995; 40: 56-60.
52. Brandt CT, Oliveira BS, Nogueira JBM, Neves JR, Lopes TL. Esquistossomose hepato-esplênica em crianças: avaliação morfológica e funcional após esplenectomia e auto-implante esplênico. *Rev Col Bras Cir* 1998; 25: 399-402.
53. Brandt CT, Lopes TL, Neves JR, Nogueira JB, Oliveira BS. Esquistossomose hepato-esplênica em crianças: corpúsculo de Howell-Jolly após esplenectomia e esplenose. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1996; 41: 100-4.
54. Brandt CT, Maciel DT, Frei Caneca OA, Alexandre F, Agra Jr. VG, Cordeiro F. Hipertensão portal esquistossomótica na criança: avaliação crítica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1995; 40: 106-10.
55. Bey MS. La Bilharziose Palpebro-conjuntivale. *Ann Ocul* 1928; 165: 675-84.
56. Ibrahim KG. Bilharzial granuloma of the conjunctiva. *Bull Ophthalmol Soc Egypt* 1941; 34: 89-92.
57. Kamel A. Schistosomiasis (Bilharziasis) of the conjunctiva. *Bull Ophthalmol Soc Egypt* 1943; 36: 96-103.
58. Badir G. Schistosomiasis of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1946; 30: 215-21.
59. Cairo MIA. Schistosomal Granulomatosis of the conjunctiva. *Eyer Ear Nose Throat Mon* 1967; 46: 452-4.
60. Welsh NH. Bilharzial Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1968; 66:933-8.
61. Jakobiec FA, Gess L, Zimmerman LE. Granulomatous dacrioadenitis caused by *Schistosoma Haematobium*. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 278-80.
62. Caprioli, J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology*, 1990; 97:358.
63. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1984; 97:760-6
64. Jonas JB, Muller-Berg JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Nauman GOH. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:736-744

65. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012-2018.
66. Quigley, HA ; Brown, AE ; Morrison, JD ; Drance, SM. The size and shape of optic disc in normal human eyes *Arch Ophthalmol*. 1990;108:51-57
67. Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1441-1443.
68. Funaki S, Shirakashi M, Abe H. Relation between size of optic disc and thickness of retinal nerve fibre layer in normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1242-1245.
69. Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Tr Am Ophth Soc LXXXIV*:921-66, 1986.
70. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. 1973; 12: 814-829.
71. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkill S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol*. 1984 ; 102:1766-71.
72. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*. 1993; 100:1800-7.
73. Brink HB, Van Blockland, GJ. Birrefringence of the human foveal area assessed in vivo with Mueller matrix ellipsometry. *J Opt Soc Am A* 1988 ; 5:49-57
74. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108:557-560.
75. Dreher AW, Reiter K. Retinal laser ellipsometry: new method for measuring the nerve fiber layer thickness distribution. *Clin Vision Sci* 1992; 7:481,
76. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *App Opt*, 1992; 31:3730.
77. Azzam RMA. Photopolarimetric measurements of the Mueller matrix by Fourier analysis of a single detected signal, *Opt Lett*, 2:148, 1978.
78. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 627-36.

79. Poinoosawmy D, Fontana L, Wu JX, Fitzke FW, Hitchings RA. Variations of nerve fiber layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:350-4.
80. Toprak AB, Yilmaz Ö F. Relation of optic disc topography and age to thickness of retinal nerve fibre layer as measured using scanning laser polarimetry, in normal subjects *Br J Ophthalmol* 2000; 84:473-478.
81. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, and Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 684-690.
82. Thierfelder S, Gramer E, Serguhn S. Measuring retinal nerve fiber density with laser polarimetry in patients with AIDS in comparison with health probands with reference to computer perimetry findings. A pilot study using the nerve fiber analyzer. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 206:165, 1995. (abstract).
84. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in central retinal artery occlusion. *Ophthalmology*. 2003;110(4):715-8.
85. Tanito M, Itai N, Goto T, Ohira A, Chihara E. Abnormalities of scanning laser polarimetry associated with pituitary adenoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(4):565-7.
83. Banks MC, Robe-Collignon NJ, Rizzo JF. 3rd, Pasquale LR. Scanning laser polarimetry of edematous and atrophic optic nerve heads. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:484-90.
86. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye*. 2002;16:761-5.
87. Meier FM, Bernasconi P, Sturmer J, Caubergh MJ, Landau K. Axonal loss from acute optic neuropathy documented by scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:285-7.
88. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:187-89.

89. Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:505-59.
90. Giampani Jr J; Medeiros, FA; Malta, RFS; Susanna Jr, R. Polarimetria de varredura a laser em pacientes portadores de fibras de mielina. *Rev Bras Oftalmol*; 2002;61:259-64.
91. Berne RM, Levy MN. *Physiology*. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p.481-94.
92. Iwasa M, Matsumura K, Kaito M, Ikoma J, Kobayashi Y, Nakagawa N et al. Decrease of regional cerebral blood flow in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1001-6.
93. Becquet F, Courtois Y, Goureau, Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcome. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:71-82.
94. Haeflingler IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: A new concept in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1994; 39:123-32.
95. Mann RN, Riva CE, Stone RA. Nitric oxide and choroidal blood flow regulation. *Invest Ophthalmol Visc Sci* 1995; 36:925-30.
96. Luksch A, Polak K, Beier C, Polska E, Wolzt M, Dorner GT, Eichler HG, Schmetterer L. Effects of Systemic NO Synthase Inhibition on Choroidal and Optic Nerve Head Blood Flow in Healthy Subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2000; 41:3080-84.
97. Schmetterer L, Findl O, Strenn K, Graselli U, Kastner J, Eichler HG, Wolzt M. Role of NO in the O₂ and CO₂ responsiveness of cerebral and ocular circulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 273: 2005-12.
98. Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2001; 20:823-47.
99. Brunet LR. Nitric oxide in parasitic infections. *International Immunopharmacology* 2001; 1:1457-67.
100. McCormick PA. Pathophysiology and prognosis of oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 1994; 207:1-5.
101. Oliveira DM, Silva-Teixeira DN, Carmo SA, Goes AM. Role of nitric oxide on human schistosomiasis mansoni: upregulation of in vitro granuloma formation by N omega-nitro-L-arginine methyl éster. *Nitric Oxide*. 1998;2:57-65.

102. Abo-Shousha S, Khalil SS, Rashwan EA. Oxygen free radical and nitric oxide production in single or combined human schistosomiasis and fascioliasis. *J Egypt Soc Parasitol.* 1999;29:149-56.
103. Oswald IP, Eltoun I, Wynn TA, Schwartz B, Caspar P, Paulin D, Sher A, James SL. Endothelial Cells are Activated by Cytokine Treatment to Kill an Intravascular Parasite, *Schistosoma mansoni*, through the Production of Nitric Oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994 1;91: 999–1003.
104. Tjon-fo-sang MJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurements in normal black subjects as determined with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology,* 1998 105:78-81.
105. Domingues ALC. Ultrassonografia da esquistossomose mansônica hepato-esplênica. Avaliação da intensidade da fibrose periportal e da hipertensão porta. Recife. Tese [Doutorado em Medicina]. Universidade Federal de Pernambuco; 1998. 100p
106. Teles HMS, Ferreira CS, Carvalho ME, Zacharias F, Magalhães LA. Eficiência do diagnóstico coproscópico de *Schistosoma mansoni* em fezes prensadas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2003;36 :503-07.
107. Susanna Jr. Remo. In: Susana Jr. *Nervo Óptico no Glaucoma.* Rio de Janeiro: Cultura Médica;2003.
108. Susanna Jr, Remo. Glaucoma. In: Susanna Jr, Remo. *Manuais básicos do CBO.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1990. p.29-77.
109. Alvarenga LS, Moura RC, Mello PAA, Prata Jr JA. Equivalente esférico e valores da espessura da camada de fibras nervosas obtidas com GDx scanning laser system. *Arq Bras Oftalmol* 1999 ; 62:693-5.
110. Bozkurt B, Irkec M, Gedik S, Orhan M, Erdener U, Tatlipinar S, Karaagaoglu E. Effect of peripapillary chorioretinal atrophy on GDx parameters in patients with degenerative myopia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002;30:411-4.
111. Ozdek SC, Onol M, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Scanning laser polarimetry in normal subjects and patients with myopia. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:264-7.
112. Foster PJ, Buhrmann r, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:238-242.

113. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1118-1124.
114. Hoh ST, Greenfield DS, Liebmann JM, Hillekamp J, Ishikawa H, Mitslberg A. Effect of papillary dilation on retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry in eyes with and without cataract. *J Glaucoma* 1999; 8:159-63.
115. Medeiros FA, Leal BC, Susanna R. Efeito do tamanho pupilar na medida de espessura da camada de fibras nervosas da retina com a polarimetria a laser. *Rev Bras Oftal* 2000;59:639-46.
116. Hoh ST, Greenfield DS, Liebmann JM, Maw R, Ishikawa H, Chew SJ, et al. Factors affecting image acquisition during scanning laser polarimetry. *Ophthalmic Surgery and Lasers* 1999; 29:545-51.
117. Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR. Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2000;129: 715-22.

ANEXOS

ANEXOS 1
Medidas ultra-sonográficas do grupo controle

Grupo Controle	Diâmetro	Diâmetro	Diâmetro da veia porta	Diâmetro da veia esplênica
	longitudinal do baço	longitudinal do fígado		
ABS	8.8	9.9	0.9	0.3
AMS	8.4	9.4	0.7	0.5
CS	7.7	10.5	0.8	0.4
ENSC	8.1	10.3	0.7	0.5
EDS	8.2	11.0	0.9	0.8
GAF	8.6	12.7	0.8	0.4
JJS	7.1	12.1	0.9	0.4
JMA	8.9	11.0	0.9	0.6
JOAM	8.8	10.7	0.8	0.6
JRS	8.6	12.7	0.8	0.4
MS	7.7	11.6	0.8	0.5
MLF	8.7	11.3	0.8	0.5
OOG	8.1	10.3	0.7	0.4
SJF	9.0	8.8	0.7	0.6
ILS	8.0	10.3	1.0	0.5
JMN	7.3	9.9	0.7	0.5
LMAS	10.0	10.8	1.0	0.6
MMLA	7.9	9.6	0.7	0.4
MFF	9.3	10.6	1.0	0.7
MLS	8.0	9.9	0.6	0.4
MCS	8.6	10.8	0.7	0.6
MFV	7.9	12.4	0.8	0.6
SBMS	7.1	11.3	0.9	0.5

Valores em cm

ANEXO 2

Distribuição dos pacientes do grupo de estudo quanto a sua identificação, idade, gênero e equivalente esférico de cada olho incluído.

Identificação	Gênero	Idade	Equivalente esférico	
			OD	OE
AGS	M	46	0.00	0.00
CDL	M	73	- 0.75	- 1.50
DFN	M	46	+ 0.75	+ 0.50
EDS	M	43	- 0.37	+ 0.50
ECS	M	50	- 0.12	- 0.12
ILS	M	47	+ 1.00	+ 1.00
ISN	M	44	+ 0.25	+ 0.50
JFF	M	58	0.00	+ 1.00
JFS	M	72	- 3.75	+ 0.87
JGSN	M	50	0.00	0.00
JMNL	M	51	+ 1.75	+ 1.75
SAN	M	49	+ 0.50	+ 0.50
SGS	M	48	+ 0.50	- 0.25
SLS	M	42	- 0.25	- 0.12
SPS	M	55	- 0.37	- 0.37
RGS	F	55	+ 0.25	- 0.25
CMA	F	40	+ 1.00	+ 1.00
IMS	F	55	+ 1.50	+ 1.12
LFD	F	61	+ 1.00	+ 0.75
MCBS	F	51	+ 1.87	+ 1.50
MSCC	F	51	+ 1.75	+ 1.75
MJO	F	42	+ 0.50	+ 0.37
MMS	F	72	- 2.12	- 2.00
MBM	F	37	- 0.12	- 0.25
SMM	F	53	+ 5.87	+ 6.00

Idade em anos

Equivalente esférico em dioptrias

ANEXO 3

Distribuição dos pacientes do grupo controle quanto à identificação, idade, gênero e equivalente esférico de cada indivíduo.

Identificação	Gênero	Idade	Equivalente esférico	
			OD	OE
ABS	M	50	+ 0.75	+ 0.75
AMS	M	76	+ 3.25	+ 1.75
CS	M	47	- 0.12	- 0.25
ENSC	M	44	0.00	0.00
EDS	M	48	+ 1.00	+ 1.00
GAF	M	51	+ 0.25	+ 0.37
JJS	M	71	- 1.00	- 2.37
JMA	M	67	- 0.37	- 0.37
JOAM	M	48	+ 0.75	+ 0.50
JRS	M	39	- 0.37	- 0.25
MS	M	40	+ 0.50	+ 0.50
MLF	M	40	- 0.12	- 0.37
OOG	M	52	- 0.50	0.00
SJF	M	47	0.00	+0.25
ILS	F	51	+ 3.75	+ 3.50
JMN	F	37	-0.25	0.00
LMAS	F	44	- 0.50	- 0.25
MMLA	F	37	- 2.00	- 1.75
MFF	F	44	+ 0.37	+ 0.50
MLS	F	73	+ 0.75	- 0.37
MCS	F	52	+ 0.25	- 0.50
MFV	F	50	0.00	0.00
SBMS	F	46	+ 0.37	0.00

Idade em anos

Equivalente esférico em dioptrias

ANEXO 4

Termo de consentimento livre e esclarecido para a participação em estudo clínico

Eu _____ sou portador da doença esquistossomose _____ e para melhor estudar as conseqüências da doença no olho é necessário o exame de análise da camada de fibras nervosas da retina. Fui informado que o exame não tem riscos, não fura, não dói. Não causa baixa da visão temporária ou permanente. Não precisa dilatar a pupila. Não precisa tomar nenhum remédio ou pingar nenhum colírio antes ou depois da realização deste exame. O benefício será descobrir se a camada de fibras nervosas da retina está sendo comprometida de alguma forma pela esquistossomose. O meu nome não será divulgado em nenhum momento e minha participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem prejuízo para o meu tratamento.

NOME DO PACIENTE _____

ENDEREÇO _____

FONE _____ DATA _____

ASSINATURA _____

DECLARAÇÃO DE TESTEMUNHA: Fui testemunha da assinatura deste Termo de Consentimento

Nome _____

Data _____ Assinatura _____

DECLARAÇÃO DE TESTEMUNHA: Fui testemunha da assinatura deste Termo de Consentimento

Nome _____

Data _____ Assinatura _____

Declaração de responsabilidade do Investigador

Expliquei a natureza, propósito, procedimentos, riscos e benefícios desta investigação. O paciente, pessoa ou representante legal assinou o Termo de Consentimento livremente. O paciente deverá entrar em contato comigo pelo telefone caso tenha alguma dúvida, ou ocorra qualquer alteração no seu estado de saúde atual.

Nome do Pesquisador: MARCUS AUGUSTO GOMES DE MATOS

FONE 9976 - 6454 DATA _____ Assinatura _____

Nome do Orientador: Dr. CARLOS TEIXEIRA BRANDT Assinatura _____

ANEXO 5

NOME	SYMMETRY OD	SYMMETRY OE	SUPER RATIO OD	SUPER RATIO OE	INF RATIO OD	INF RATIO OE
ABS	1,12	0,96	2,49	2,3	2,22	2,39
AMS	0,86	1,03	2,22	2,47	2,6	2,39
CS	1,03	0,88	2,27	1,84	2,19	2,09
ENSC	0,93	1,12	2,83	2,3	3,06	2,06
EDS	0,94	1,03	1,7	1,69	1,8	1,64
GAF	0,96	1,07	2,08	1,93	2,16	1,81
JJS	0,99	0,9	2,14	1,77	2,16	1,96
JMA	0,91	0,92	2,52	1,64	2,76	1,79
JOAM	0,92	1,12	2,65	1,7	2,87	1,52
JRS	0,88	1,03	1,74	2,09	1,99	2,03
MS	0,96	0,92	2,57	1,92	2,66	2,07
MLF	0,82	0,87	3,05	1,96	3,72	2,25
OOG	0,91	1,09	1,82	2,74	2	2,52
SJF	0,8	1	2,62	1,72	3,29	1,72
ILS	1,06	1,05	2,19	2,24	2,07	2,12
JMN	0,97	1,01	2,61	1,98	2,7	1,96
LMAS	0,75	1,05	2,32	2,52	3,11	2,39
MMLA	0,96	0,92	2,11	3,86	2,18	4,22
MFF	1,03	0,97	1,65	2,5	1,51	2,71
MLS	0,94	0,98	2,2	2,28	2,35	2,32
MCS	0,95	0,98	2,04	2,32	2,14	2,37
MFV	0,89	0,91	1,81	2,07	2,04	2,28
SBMS	0,96	0,88	2,09	2,27	2,18	2,58

SUP/NASAL OD	SUP/NASAL OE	MAX MODULAT OD	MAX MODULAT OE	ELLIPSE MODULAT OD	ELLIPSE MODULAT OE
2,3	2,5	1,49	1,6	3,52	2,49
1,96	2,36	1,6	1,47	1,91	1,91
2,17	2,09	1,27	1,37	3,71	2,76
2,37	2,22	2,06	1,3	4,22	1,89
1,48	1,89	0,8	0,89	1,29	1,94
1,86	2,2	1,16	1,2	3,26	1,94
1,9	1,87	1,16	1,07	1,96	3,62
1,74	1,56	1,76	0,78	3,34	1,26
1,83	1,57	1,87	0,7	2,34	1,15
1,47	2,56	0,99	1,56	1,36	3,09
2,43	1,64	1,66	1,07	2,82	2,03
1,94	2,09	2,72	1,4	3,7	2,09
1,59	2,71	1	1,74	2,51	3,79
2	1,86	2,29	0,87	3,42	1,7
2	2,31	1,19	1,31	2,55	3,71
1,68	2,09	1,7	1,09	2,7	2
1,87	2,32	2,11	1,52	3,13	2,47
2,15	3	1,23	3,22	4,07	5
1,32	2,3	0,55	1,81	1	2,42
1,78	2,41	1,35	1,46	2,2	2,97
1,91	2,46	1,14	1,52	3,09	2,14
1,63	2,14	1,04	1,35	1,9	2,55
1,99	2,83	1,18	2,22	2,23	2,95

NUMBER OD	NUMBER OE	AVERAGE THICK OD	AVERAGE THICK OE	ELLIPSE AVERAGE OD	ELLIPSE AVERAGE OE
10	10	57	54	59	60
38	7	46	83	49	88
12	16	57	62	59	67
11	16	54	62	58	65
36	23	104	68	109	72
13	13	61	67	62	71
13	23	66	56	69	63
16	37	58	99	59	104
9	25	74	84	79	87
31	12	89	58	91	58
7	54	65	46	71	49
10	16	64	61	68	64
23	11	70	52	73	57
12	20	56	84	60	87
13	9	69	60	72	65
11	12	62	80	63	83
14	15	53	57	56	58
11	8	57	50	60	56
36	10	82	67	84	68
14	11	64	53	65	59
16	8	65	61	68	66
25	10	85	69	87	72
13	8	64	62	67	68

PERIOR AVERAGE	SUPERIOR AVERAGE OE	INFERIOR AVERAGE OD	INFERIOR AVERAGE OE	SUPERIOR INTEGRAL OD	SUPERIOR INTEGRAL OE
59	61	75	78	0,161	0,167
90	96	89	104	0,249	0,26
71	70	88	85	0,193	0,188
70	76	70	71	0,198	0,206
68	78	85	83	0,192	0,212
82	81	86	80	0,225	0,222
56	64	73	83	0,148	0,17
114	106	127	123	0,308	0,29
86	93	86	87	0,242	0,256
72	64	79	70	0,198	0,173
53	48	59	59	0,145	0,133
68	65	75	78	0,18	0,179
60	63	77	70	0,162	0,17
91	96	110	101	0,25	0,259
56	64	81	82	1,152	0,177
92	90	106	102	0,254	0,246
66	68	72	70	0,171	0,184
66	64	72	71	0,171	0,167
82	76	83	83	0,218	0,202
62	63	70	71	0,169	0,165
74	76	79	80	0,208	0,207
81	87	82	78	0,223	0,232
66	76	74	85	0,184	0,199

ANEXO 6

NOME	SYMMETRY	SYMMETRY	SUPER RATIO	SUPER RATIO	INF RATIO OD	INF RATIO OE
	OD	OE	OD	OE		
AGS	0,88	0,94	3	2,4	3,41	2,55
CDL	0,91	1	2,02	2,39	2,22	2,39
DFN	0,96	1,13	2,51	3,16	2,62	2,81
EDS	0,88	0,98	2,64	2,6	3	2,65
ECS	0,86	1,1	2,87	3,41	3,32	3,11
ILS	0,8	0,85	1,62	1,69	2,01	1,98
ISN	0,92	0,94	2,52	1,89	2,75	2
JFF	1,1	1,14	1,58	2,64	1,44	2,33
JFS	0,9	0,93	1,77	1,51	1,97	1,63
JGSN	0,89	0,99	2	2,09	2,26	2,12
JMNL	1	1	1,88	2,08	1,88	2,09
SAN	0,81	1,06	2,18	2	2,69	1,88
SGS	0,94	0,93	2,09	1,83	2,21	1,98
SLS	0,86	0,94	2,19	1,99	2,54	2,11
SPS	0,97	1,06	2,44	2,19	2,52	2,07
RGS	0,85	0,96	1,91	2,27	2,25	2,37
CMA	0,95	0,83	2,8	2,2	2,96	2,63
IMS	0,98	1,04	2,27	2,29	2,31	2,2
LFD	0,84	1,18	2,32	2,67	2,77	2,26
MCBS	0,95	1,03	1,93	1,85	2,03	1,79
MSCC	1	0,99	1,98	1,81	1,99	1,83
MJO	0,92	1,09	3,15	2,26	3,41	2,07
MMS	0,77	0,93	1,8	2,18	2,33	2,34
MBM	0,78	0,93	2,07	2,37	2,64	2,54
SMM	0,91	0,98	1,96	2,29	2,15	2,35

SUP/NASAL OD	SUP/NASAL OE	MAX MODULAT OD	MAX MODULAT OE	ELLIPSE MODULAT OD	ELLIPSE MODULAT OE
2,44	2,76	2,41	1,94	4,08	3,88
2,01	2,22	1,22	1,39	2,11	2,19
2,12	2,61	1,62	2,16	3,93	2,78
1,83	2,33	2	1,65	3,22	3,48
2,2	2,29	2,32	2,41	3,5	2,63
1,58	2,04	1,01	1,39	1,5	2,25
2,11	1,85	1,75	1	3,67	3,16
1,78	1,62	0,78	1,64	1,58	1,71
1,39	1,59	0,97	0,72	1,69	1,39
1,58	2,06	1,26	1,12	2,24	2,15
1,93	2,31	0,93	1,31	2,5	2,53
1,74	2,3	1,69	1,3	3,61	2,44
1,98	1,93	1,21	1,09	2,76	2,76
1,75	2,41	1,54	1,56	3,77	3
2	2,38	1,52	1,38	2,44	2,79
1,48	2,5	1,25	1,61	2,43	2,45
1,99	2,26	1,96	1,7	3,36	3,06
2,5	2,48	1,54	1,48	2,35	2,49
1,69	1,95	1,77	1,67	3,03	2,41
1,89	2,2	1,03	1,2	2,31	1,91
2,13	1,87	1,13	0,89	2,51	2,52
2,36	2,18	2,41	1,26	3,83	2,64
1,91	1,8	1,48	1,34	2,1	2,13
2	2,28	1,64	1,54	3,65	3,7
2,18	2,16	1,4	1,35	3,28	2,67

NUMBER OD	NUMBER OE	VERAGE THICK O	ERAGE THICK	CELLIPSE AVERAGE OD	ELLIPSE AVERAGE OE
11	10	53	53	56	57
22	19	50	51	50	55
11	7	55	63	57	64
16	12	57	53	60	57
11	14	54	51	57	56
32	18	83	73	88	79
10	16	60	70	63	73
74	31	45	49	48	49
36	35	67	70	70	74
22	14	63	63	65	67
14	8	79	70	81	74
13	10	64	67	67	74
13	16	60	71	63	73
18	9	57	70	59	73
21	17	52	54	53	58
47	12	50	53	52	60
12	10	60	60	63	65
12	21	50	47	50	51
19	28	59	51	62	54
15	12	78	80	79	83
26	20	54	52	59	56
8	8	60	61	64	65
27	24	53	55	56	57
13	13	61	53	63	56
12	10	64	67	65	68

SUPERIOR AVERAGE OD	SUPERIOR AVERAGE OE	INFERIOR AVERAGE OD	INFERIOR AVERAGE OE	SUPERIOR INTEGRAL OD	SUPERIOR INTEGRAL
65	63	71	70	0,175	0,171
53	66	59	60	0,146	0,183
52	67	76	76	0,141	0,182
67	63	77	72	0,18	0,167
61	63	72	65	0,162	0,167
92	83	108	103	0,251	0,224
66	77	80	86	0,178	0,205
54	51	50	52	0,150	0,137
65	71	84	92	0,178	0,197
72	72	75	79	0,198	0,196
86	78	96	90	0,233	0,219
66	75	84	92	0,18	0,201
66	79	74	86	0,182	0,214
59	79	77	88	0,162	0,217
57	66	66	71	0,151	0,178
52	68	64	72	0,140	0,181
70	67	80	86	0,198	0,184
51	56	62	58	0,145	0,154
67	65	77	60	0,183	0,179
82	87	98	104	0,225	0,236
66	60	68	61	0,185	0,157
70	65	82	79	0,185	0,175
56	58	74	73	0,155	0,158
66	61	82	70	0,176	0,163
64	73	85	85	0,176	0,2

