

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

LAURA PATRÍCIA FERREIRA SABINO

FUNÇÃO VISUAL EM PORTADORES DE NEUROESQUISTOSSOMOSE

Recife
2012

LAURA PATRÍCIA FERREIRA SABINO

FUNÇÃO VISUAL EM PORTADORES DE NEUROESQUISTOSSOMOSE

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

Área de concentração: Clínica e Experimental

Orientador: Dr. Carlos Teixeira Brandt

Recife
2012

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

S116f Sabino, Laura Patrícia Ferreira.
Função visual em portadores de neuroesquistossomose / Laura
Patrícia Ferreira Sabino. – 2012.
49 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Carlos Teixeira Brandt.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2012.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Neuroesquistossomose. 2. Via visual. 3. Nervo óptico. 4.
Espessura da macula. I. Brandt, Carlos Teixeira (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2021-189)

LAURA PATRÍCIA FERREIRA SABINO

FUNÇÃO VISUAL EM PORTADORES DE NEUROESQUISTOSSOMOSE

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

Aprovada em: 27 / 12 / 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio de Oliveira Vilar (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Josemberg Marins Campos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Proa Dr Tiago Eugênio Faria e Arantes (Examinador Externo)
Universidade de São Paulo

Aos meus pais: Claudio Pereira dos Santos e Maria da Paz Ferreira dos Santos, pelo carinho, amor e compreensão. Aos meus filhos: Gabriel e Beatriz Ferreira Sabino, por todos os momentos de alegria que acalentavam meu cansaço. A Deus que me deu forças para não desistir e continuar em frente me ajudando a superar todos os obstáculos que passei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Carlos Teixeira Brandt, pela dedicação ao curso de pós-graduação, apoio e orientação deste trabalho.

Aos pacientes e voluntários do grupo controle sem os quais não poderia ser realizada esse estudo.

Ao Dr. Carlos Souza por sua ajuda essencial na seleção dos pacientes

Ao Dr. Claudio Vidal por também sua ajuda na seleção dos pacientes.

A Dra. Liana Ventura, exemplo de dedicação a pesquisa científica.

A Fundação Altino Ventura, minha escola de oftalmologia.

A Márcia e Mércia Araújo, pela valiosa ajuda na diagramação desta tese.

Aos funcionários da Fundação Altino Ventura por sua ajuda nos exames dos pacientes.

Aos amigos do mestrado: Ana Cecília Escarião, Bernardo Cavalcanti, Pedro Pitta, Ivo Salgado, Juliana Gusmão pela enriquecedora convivência, trabalho em conjunto e sugestões.

A todos, que de alguma forma, colaboraram com a realização desta tese.

RESUMO

Introdução: Neuroesquistossomose é uma das mais graves apresentações clínicas da infecção esquistossomótica. A Neuroesquistossomose se apresenta pelo acometimento cerebral (raro na infecção pelo *S. mansoni*) ou medular. **Objetivos:** Estudar os aspectos anatômicos e funcionais da via visual em pacientes com neuroesquistossomose, para avaliar o impacto dessa doença na função visual, em comparação a indivíduos sem doença. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo, analítico, tipo caso controle. Foram incluídos 26 indivíduos, faixa etária entre 20-50 anos, sendo: grupo I: 13 pacientes com diagnóstico prévio de neuroesquistossomose há no máximo quinze anos, com sequelas motoras-sensitivas-autonômicas; grupo II: 13 indivíduos do grupo controle sem doença. Foi realizado exame oftalmológico completo, com anamnese, medida da acuidade visual por tabela ETDRS a 4m, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia sob midríase com lente de 78 DE além da avaliação da visão de cores, avaliação da sensibilidade ao contraste, e tomografia de coerência óptica (OCT). **Resultados:** A média de acuidade visual foi similar entre os grupos estudados, sendo de $0,96 \pm 0,11$ no grupo I e de $1,00 \pm 0$ no grupo II ($p=0,173$). A média da pressão intraocular foi similar nos 2 grupos sendo $17 \pm 3,93$ para o grupo I e $15,62 \pm 2,62$ para o grupo II ($p=0,093$). Nenhum paciente apresentou alteração de macula ou nervo óptico ao exame de fundoscopia em ambos os grupos. O grupo I apresentou média de visão de contraste (logCS) de $1,66 \pm 0,18$ e visão de cores (C-Index) de $1,53 \pm 0,50$, estatisticamente inferior aos resultados do grupo II ($1,78 \pm 0,18$ e $1,29 \pm 0,34$ com $p= 0,03$ e $0,004$ respectivamente). A espessura da CFN (3,45) e a espessura da camada de células ganglionares foi semelhantes entre os grupos ($p=0,353$ e $0,948$, respectivamente). Observou-se espessura foveal reduzida no grupo I ($p=0,018$). **Conclusões:** Houve redução da espessura foveal e comprometimento da função visual nos portadores de neuroesquistossomose medular representado por alteração da visão cromática e redução da sensibilidade ao contraste, apesar da acuidade visual normal.

Palavras-chave: neuroesquistossomose; via visual; nervo óptico; espessura da macula.

ABSTRACT

Introduction: Neuroschistosomiasis is one of the most severe clinical presentations of schistosomiasis. Neuroschistosomiasis presents with cerebral (rare in *S. mansoni*) or spinal cord involvement. **Objectives:** To study the anatomical and functional aspects of the visual pathway in patients with neuroschistosomiasis, to assess the impact of this disease on visual function, compared to individuals without the disease. **Methods:** Observational, prospective, analytical, case-control study. Twenty-six individuals were included, aged between 20-50 years, as follows: group I: 13 patients with a previous diagnosis of neuroschistosomiasis for at most fifteen years, with motor-sensitive-autonomic sequelae; group II: 13 individuals from the disease-free control group. A complete ophthalmologic examination was performed, with anamnesis, visual acuity measurement by ETDRS table at 4m, anterior segment biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry, funduscopy under mydriasis with a 78 DE lens in addition to color vision assessment, assessment of sensitivity to contrast, and optical coherence tomography (OCT). **Results:** The mean visual acuity was similar between the studied groups, being 0.96 ± 0.11 in group I and 1.00 ± 0 in group II ($p=0.173$). The mean intraocular pressure was similar in both groups, being 17 ± 3.93 for group I and 15.62 ± 2.62 for group II ($p=0.093$). No patient had macula or optic nerve alterations on fundus examination in either group. Group I had a mean contrast vision (logCS) of 1.66 ± 0.18 and color vision (C-Index) of 1.53 ± 0.50 , statistically lower than the results of group II (1.78 ± 0.18 and 1.29 ± 0.34 with $p = 0.03$ and 0.004 respectively). CFN thickness (3.45) and ganglion cell layer thickness were similar between groups ($p=0.353$ and 0.948 , respectively). A reduced foveal thickness was observed in group I ($p=0.018$). **Conclusions:** There was a reduction in foveal thickness and impairment of visual function in patients with medullary neuroschistosomiasis, represented by changes in color vision and reduced contrast sensitivity, despite normal visual acuity.

Keywords: neuroschistosomiasis; visual pathways; optic nerve; macular thickness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mapa da distribuição da esquistossomose no mundo	14
Figura 2 –	Distribuição espacial (A) e intensidade da infecção (B) por <i>S. mansoni</i> na zona da mata, Pernambuco, Brasil	15
Figura 3 –	Fluxograma do desenho do estudo. HC: Hospital das Clínicas da universidade Federal de Pernambuco. HR: Hospital da Restauração. FAV: Fundação Altino Ventura	26
Figura 4 –	Teste L'Anthony D-15 dessaturado	28
Figura 5 –	Teste de Sensibilidade ao Contraste Mar9	29
Figura 6 –	Optovue – RTVue 100	30
Figura 7 –	Resultado do teste de visão cromática. Grupo I. Paciente 04	32
Figura 8 –	Distribuição da média da visão de cores (C-index) e sensibilidade ao contraste (logCS) entre os grupos I e II	32
Figura 9 –	Mapa da espessura Macular. A direita: Grupo I (paciente 11). A esquerda: Grupo II (controle 04)	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µm	Micrômetro
CFN	camada de fibras nervosas
GCC	camada de células ganglionares
HC	Hospital das Clínicas
HR	Hospital da Restauração
LCR	líquor cefalorraquidiano
mm	milímetro
NS	neuroesquistossomose
OCT	tomografia de coerência óptica
OMS	organização mundial de saúde
PIC	pressão intracraniana
RNM	ressonância nuclear magnética
SNC	sistema nervoso central
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	12
1.2	JUSTIFICATIVA	13
1.3	OBJETIVOS	13
1.3.1	Objetivo geral	13
1.3.2	Objetivos específicos	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA	14
2.1.1	Epidemiologia	14
2.1.2	Ciclo evolutivo e patogênese	16
2.1.3	Apresentação clínica	17
2.1.4	Diagnóstico	19
2.1.5	Tratamento	20
2.2	NEUROESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA	21
2.2.1	Epidemiologia	21
2.2.2	Patogênese	22
2.2.3	Apresentação clínica	22
2.2.4	Diagnóstico	23
2.2.5	Tratamento	23
2.3	ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E SAÚDE OCULAR	24
2.4	FUNÇÃO VISUAL	25
2.4.1	Acuidade visual	25
2.4.2	Visão de cores e sensibilidade ao contraste	25
2.4.3	Nervo óptico e Mácula	25
3	MÉTODOS	26
3.1	LOCAL E TIPO DO ESTUDO	26
3.2	SELEÇÃO DA AMOSTRA	27
3.2.1	Critérios de Inclusão	27
3.2.2	Critérios de exclusão	27
3	PROCEDIMENTOS	28
3.3.1	Procedimentos técnicos	28
3.3.1.1	Exame oftalmológico	28

3.3.1.2	Teste de visão de cores	28
3.3.1.3	Teste de sensibilidade ao contraste	29
3.3.1.4	Tomografia de coerência óptica (OCT)	29
3.3.2	Procedimentos analíticos	30
3.3.3	Procedimentos éticos	30
4	RESULTADOS	31
4.1	EXAME OFTALMOLÓGICO	31
4.2	VISÃO CROMÁTICA	31
4.3	SENSIBILIDADE AO CONTRASTE	32
4.4	TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA	33
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÕES	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	47
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A esquistossomose é uma parasitose que afeta em torno de 200-250 milhões de indivíduos em diversos continentes, constituindo-se uma das quatro maiores endemias parasitárias do mundo¹⁻⁵. O *Schistosoma mansoni* é a única espécie existente nas Américas e infecta cerca de 6 a 10 milhões de indivíduos no Brasil, predominantemente em comunidades rurais⁶⁻⁸.

Neuroesquistossomose (NS) é uma importante apresentação clínica da infecção esquistossomótica e se refere ao envolvimento sintomático ou assintomático do sistema nervoso central (SNC)⁹⁻¹¹. Os sintomas neurológicos derivam da presença de ovos do parasita no tecido nervoso e da resposta imune do hospedeiro. Os ovos podem atingir o SNC em qualquer época da infecção sistêmica, incluindo o estagio precoce pós-infecção (síndrome Katayama), o estagio não toxêmico (assintomático) e as fases crônicas da doença (intestinal, hepatointestinal ou hepatoesplênica)^{10,12}. Tem-se agrupamento de granulomas em áreas confinadas da medula espinhal e do cérebro, além de uma condição inflamatória difusa do SNC que provoca moderada quebra da barreira hemato-encefálica, com resposta eosinofílica e síntese intratecal de anticorpos igG contra antígenos do *Schistosoma mansoni*¹³⁻¹⁵.

A neuroesquistossomose se apresenta pelo acometimento cerebral (raro na infecção pelo *S. mansoni*) ou medular. A doença cerebral geralmente se apresenta como uma lesão pseudotumoral com ou sem aumento da pressão intra craniana associado a sinais neurológicos focais^{8-10,12,16-19} ou, mais raramente, como formas atípicas de encefalite aguda, vasculite cerebral, espessamento megíngio ou múltiplas lesões isquêmicas cerebrais²⁰⁻²². A neuroesquistossomose medular se apresenta como uma mieloradiculite e/ou mielite transversa que envolve o segmento lombo-sacro da medula espinhal e cauda equina, causando uma paraplegia flácida com arreflexia, disfunção autonômica esfinteriana e distúrbio sensorial^{10,23,24}.

Distúrbios da função visual são pouco descritos associados ao quadro de neuroesquistossomose, havendo isolados relatos de alteração de campo visual e escotomas visuais observados unicamente em pacientes com lesão cerebral occipital^{18, 24}. Contudo, como na neuroesquistossomose existe um processo

inflamatório disseminado do SNC, representado por pleiocitose no liquor associado à eosinofilia, aumento da concentração das proteínas com diminuição da atividade macrofágica local, regulação negativa da resposta imune tipo 1 e 2, elevação das citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e alteração dos níveis basais e da atividade de fatores de crescimento nervoso, observado em estudos experimentais, pode-se investigar se há alteração da via visual do ponto de vista anatômico e/ou funcional²⁵⁻²⁸.

1.2 JUSTIFICATIVA

Considerando a endemicidade da infecção esquistossomótica no mundo e no Brasil e a existência de poucos estudos sobre o comprometimento da via visual na neuroesquistossomose, justifica-se a realização deste estudo clínico neste grupo específico de pacientes, para elucidar possíveis alterações visuais a nível anatômico [perda neuronal do nervo óptico/ perda de células retinianas] e a nível funcional [alteração dos testes de função visual].

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Estudar os aspectos anatômicos e funcionais da via visual em pacientes com neuroesquistossomose mansônica (grupo I) em comparação a indivíduos sem doença (grupo II).

1.3.2 Objetivos específicos

- ❖ Avaliar a acuidade visual, a visão de cores e a sensibilidade ao contraste nos 2 grupos;
- ❖ Analisar a espessura da camada de fibras nervosas na cabeça do nervo óptico, espessura da camada de células ganglionares na mácula e espessura macular central (fóvea) através de tomografia de coerência óptica (OCT) nos 2 grupos.

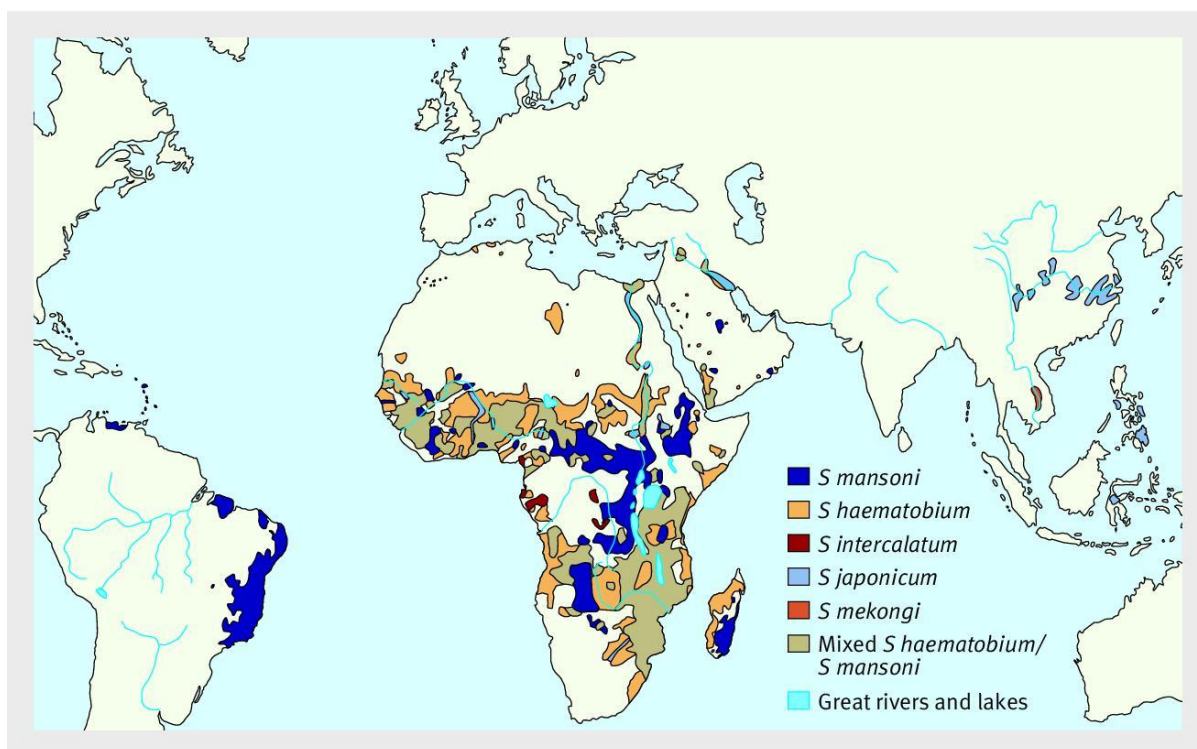
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

2.1.1 Epidemiologia

A esquistossomose é uma das mais antigas e mais difusas doenças parasitárias tropicais do mundo e representa um sério problema de saúde pública. É endêmica em mais de 74 países e estima-se que exista no mundo 779 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção, 200 a 250 milhões de pessoas infectadas, 120 milhões sintomáticos e 20 milhões apresentando as formas graves da doença. É uma doença altamente prevalente, representando um desafio para as políticas de saúde de países afetados como os da África, Oriente Médio, Ásia, Estados do Caribe e América do Sul (Fig. 1)¹⁻⁴.

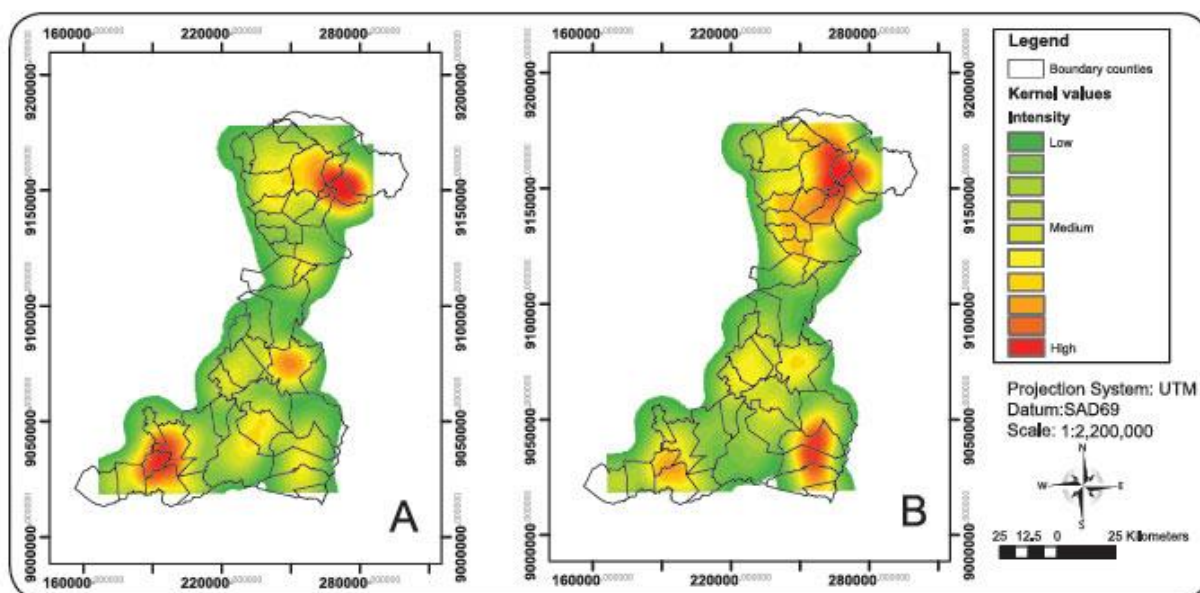
Fig. 1 – Mapa da distribuição da esquistossomose no mundo.



Fonte: Gryseels (2012).

A esquistossomose mansônica é a única existente nas Américas e no Brasil, devido ao clima tropical que permite a sobrevivência da população dos caramujos que servem como hospedeiro intermediário para o *Schistosoma mansoni*. No Brasil, a esquistossomose mansônica ainda é um problema de saúde pública, acometendo cerca de 6-10 milhões de pessoas, enquanto 30 milhões estão expostos ao risco de infecção pelo parasita. A doença é endêmica em vários estados, particularmente no nordeste do Brasil, nos estados de Alagoas, Sergipe, Pernambuco Bahia e Minas Gerais. Sua ocorrência está relacionada a precárias condições socioeconômicas e ambientais. Em Pernambuco, a zona da mata e as áreas litorâneas reúnem condições ecológicas e de escassez de serviços de saneamento que propiciam a transmissão elevada, facilitada pela presença do molusco hospedeiro intermediário em larga escala. Cerca de 39% dos municípios de Pernambuco são considerados endêmicos, sendo que a maior concentração desses ocorre na faixa litorânea (figura 2). Segundo dados no programa de controle da esquistossomose a prevalência média dessa enfermidade no estado de Pernambuco, em 2003, foi 8,5%^{6,7,29-32}.

Figura 2 – Distribuição espacial (A) e intensidade da infecção (B) por *S. mansoni* na zona da mata, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Barbosa et al., (2012).

2.1.2 Ciclo evolutivo e patogênese

A esquistossomose se define como uma infecção parasitária causada por uma ou mais das cinco espécies do gênero *Schistosoma* adaptadas aos humanos (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. Mekongie* e *S. intercalatum*), ou por espécies adaptados para outros mamíferos que ocasionalmente podem infectar humanos como *S. Bovis* e *S. Magroboweri*^{4,33-35}.

A infecção necessita de um desenvolvimento alternado entre um hospedeiro intermediário, o caramujo, e um hospedeiro final, um mamífero, ambos indispensáveis à manutenção do parasito. Os ovos do *S. mansoni* eliminados com as fezes, quando em contato com a água, liberam os miracídios, embriões ciliados, que vão infectar os caramujos. Cerca de um mês após sua infecção os caramujos liberam as cercarias que penetram o organismo percutaneamente através da produção de enzimas proteolíticas. Após penetração da pele a cercaria se transforma em esquistossômulos que invadem o sistema linfático e são transportados para o pulmão e o coração pela circulação sanguínea, indo alojar-se no sistema porta. Atingida a maturação dos vermes nos ramos intra-hepáticos da veia porta, dar-se-á a migração para o território da veia mesentérica inferior onde haverá a oviposição. Os primeiros ovos são vistos nas fezes cerca de 45 dias após a infecção do hospedeiro^{4,24}.

A fisiopatologia da doença é predominantemente imunológica/inflamatória, havendo sinais que derivam da reação inflamatória a um grande número de ovos depositados pelos vermes adultos e que ficam retidos em diversos tecidos do paciente infectado. Ocorre extensa migração para os finos ramos portais periféricos, nas infecções maciças, levando à dilatação dos vasos mais proximais havendo a abertura de colaterais e instalando-se assim um fluxo sanguíneo retrogrado.

Nas formas crônicas os ovos que ficaram presos nos tecidos durante a migração dos vermes adultos ou após embolização destes para o fígado, baço, pulmões e sistema nervoso central secretam enzimas proteolíticas que ativam a resposta imune celular causando típica inflamação eosinofílica e reação granulomatosa que evoluem e são posteriormente substituídas por depósitos fibróticos. No fígado, há formação de uma reação inflamatória extensa, com posterior produção de colágeno, constituindo, de acordo com o número de ovos e o grau da resposta de cada hospedeiro, a fibrose periportal (fibrose de Symmers), característica da doença. Em alguns pacientes, pela ativação do sistema imune

humoral, complexos antígeno-anticorpo são formados e estes podem ser detectados nos fluidos orgânicos^{4,24,34,36,37}.

2.1.3 Apresentação clínica

A esquistossomose mansônica se apresenta de formas clínicas variáveis, estando na dependência de uma série de fatores, como carga parasitária, número de reinfecções e atuação dos mecanismos de defesa imunológicos do paciente. O quadro caracteriza-se por três distintas fases: fase aguda, geralmente de curta duração, fase crônica, inicialmente assintomática, e por uma fase de doença avançada^{34,35,38}.

Na fase aguda denominada síndrome de Katayama os sintomas são derivados da ação de imunocomplexos, que causam uma hipersensibilidade sistêmica e são formados em resposta à deposição dos ovos do parasita nos tecidos do hospedeiro humano semanas ou meses após a infecção primária. Tem-se febre, calafrios, mialgia, mal-estar, tosse não produtiva, diarreia, dor abdominal, hepatomegalia e esplenomegalia. Ocorre em indivíduos infectados pela primeira vez quando expostos a áreas endêmicas. O diagnóstico da forma aguda é feito pelo quadro clínico associado à presença de ovos nas fezes e à leucocitose com intensa eosinofilia no plasma^{34,39}.

Após a regressão das manifestações da fase aguda, a infecção progride para a fase crônica. A fase crônica e a doença avançada estão associados às alterações sistêmicas decorrentes da resposta inflamatória/imunológica local aos ovos do parasita encontrados nos vários tecidos dos hospedeiro que levam a doença intestinal, hepatointestinal ou hepatoesplênica. Esta fase crônica é o estágio usualmente observado em áreas endêmicas, sendo a maioria dos indivíduos assintomáticos. A medida que a doença progride tem-se hiperplasia, ulceração, formação de micro-abscessos na parede do tracto gastrointestinal, dor hipogástrica ou em fossa ilíaca esquerda, diarreia crônica que pode alternar com constipação entre outros sintomas^{4,34,37}.

Na doença intestinal observa-se estenose retal ou colônica, polipose colônica com enteropatia perdedora de proteína, massa inflamatória do colón mimetizando câncer. Na doença hepatointestinal tem-se alterações do tracto intestinal e início de comprometimento hepático. Hepatomegalia, secundária à inflamação granulomatosa ocorre precocemente na doença crônica. A medida que o processo

granulomatoso/inflamatório progride em resposta aos ovos do parasita embolizados para o fígado, ocorre inflamação pré-sinusoidal e fibrose periportal (fibrose de Symmers). O depósito de colágeno periportal provoca uma obstrução progressiva ao fluxo sanguíneo intra-hepático causando hipertensão portal, fluxo retrogrado e desenvolvimento de um sistema colateral com varizes esofagianas, sangramento por estas, esplenomegalia congestiva e hiperesplenismo. Estas são as características da forma hepatoesplênica que é considerada a principal complicação da infecção crônica pelo *S. mansoni*^{4,34,37}.

Em decorrência da hipertensão portal há desvio de aporte sanguíneo nas vias anastomóticas naturais, em direção à circulação sistêmica. Ocorre reversão do fluxo hepatopetal para hepatofugal, e, através da veia gástrica esquerda, ocorre aumento da pressão do sistema ázigo-jugular potencialmente dificultando a drenagem de estruturas craniofaciais. Outros plexos venosos tornam-se dilatados, incluindo o plexo hemorroidário, o plexo da parede abdominal e o da junção esôfagogástrica^{34,40}.

A hipertensão portal está associada com mudanças na circulação intra-hepática, sistêmica e circulação colateral porto-sistêmica. Ela deriva de alterações na vasoreatividade com hiperresponsividade e aumento de produção de vasoconstrictores (endotelina-1 e prostaglandinas derivadas da ciclo-oxigenase) e com redução da produção e hiporesponsividade dos vasodilatadores (óxido nítrico) que são os mecanismos que levam ao aumento do tônus vascular sinusoidal, aumentando, assim, a resistência intra-hepática, e favorecendo uma circulação hiperdinâmica com consequente expansão da circulação colateral^{40,41}.

Essa hipertensão portal e seu consequente sistema colateral são os maiores responsáveis pela morbidade e mortalidade da infecção causada pelo *Schistosoma mansoni*⁴². O reestabelecimento dos níveis de óxido nítrico produzidos pelos monócitos, pós tratamento clínico e cirúrgico, em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, é importante na restauração da resposta imune desses pacientes⁴³.

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo *S. mansoni* é feita pela identificação microscópica de ovos do parasita nas fezes. A demonstração direta do parasito continua sendo o método mais utilizado, devido ao baixo custo e praticidade. Os ovos são fáceis de identificar devido ao seu tamanho e seu formato característico, com espícula lateral ou terminal. Um exame rápido, simples e de baixo custo como o Kato-Katz (recomendado pela WHO) tem uma especificidade de 100%, porém sua sensibilidade varia de acordo com a prevalência e intensidade da infecção, bem como número de amostras de fezes coletadas e preparadas para microscopia. A determinação da média do número de ovos por grama de fezes reflete a intensidade da infecção na população e constitui um indicador útil no planejamento do controle da doença^{34,39}.

Os Testes sorológicos são úteis para diagnosticar a infecção ativa em indivíduos nunca expostos antes ao parasita. Métodos indiretos ou imunológicos são baseados na pesquisa de anticorpos circulantes que indicam infecção sem distinguir infecção atual ou passada. A sensibilidade e especificidade variam de teste para teste e dependem da preparação do antígeno e a forma como é realizado. Esses testes podem também apresentar reação cruzada com outros helmintos. A maior parte detecta IgG, IgM ou IgE contra antígenos solúveis de vermes ou antígenos de ovos, hemaglutinação indireta, ou imunofluorescência. O mais realizado é o método imunoenzimático (ELISA), com antígenos específicos, purificados ou ovulares que dão maior sensibilidade e especificidade ao exame^{34,44}.

Métodos indiretos úteis na prática clínica incluem o ultrassom e os marcadores bioquímicos. Evidências laboratoriais de esquistossomose incluem eosinofilia, anemia, hipoalbuminemia, aumento dos níveis de ureia e creatinina e hipergamaglobulinemia. O uso de marcadores bioquímicos de fibrose hepática tem sido proposto não se tendo consenso ainda do marcador ideal^{34,45}. O ultrassom é atualmente o mais importante método de imagem na avaliação da doença hepática esquistossomótica, pois permite a identificação da fibrose periportal e do status do parênquima hepático preservado. É uma técnica econômica e não invasiva, altamente utilizada, permitindo a avaliação da extensão, evolução e possível regressão da doença após seu tratamento^{39,42}.

O diagnóstico de esquistossomose não exclui a concomitância de outras hepatopatias, como a cirrose alcoólica ou as hepatites virais. Na esquistossomose

hepática, ocorre fibrose do fígado e, na forma hepatoesplênica, fibrose periportal e aumento do baço, sem que esse quadro evolua para cirrose. Portanto, ao se verificar a presença de cirrose, deve-se buscar a sua causa em outra etiologia, não esquistossomótica⁴⁴.

2.1.5 Tratamento

O tratamento da esquistossomose mansônica envolve uma estratégia integrada que enfatiza educação em saúde, acesso a água limpa, adequadas condições de higiene, mecanização da agricultura, controle/erradicação dos vetores, além do tratamento quimioterápico em massa para interromper a transmissão^{35,46}.

O tratamento clínico quimioterápico é a principal medida utilizada para o controle da esquistossomose em países endêmicos. As principais drogas utilizadas são a oxamniquine e o praziquantel que apresentam poucos efeitos colaterais e uma alta atividade antiparasitária. Praziquantel é a droga de escolha para o tratamento da esquistossomose pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido a sua baixa toxicidade e baixos efeitos colaterais; oxamniquine é tão efetiva quanto o praziquantel, porém, tem um custo mais alto e pode provocar mais efeitos colaterais⁴⁶⁻⁵¹.

Em virtude da possibilidade de aumento da resistência ao tratamento, aumento do nível de tolerância do parasita à droga e falência à terapêutica, novas possibilidades de tratamento estão sendo pesquisadas. Nos últimos anos, a associação de diferentes drogas, assim como o uso de substâncias como derivados da artemisininas, a lovastatina, o *clorsulan* têm sido testados, contudo, ou estão em fase experimental ou não apresentam melhores respostas do que as drogas tradicionais já estabelecidas^{47-49,52,53}. Outras pesquisas têm sido desenvolvidas para mapeamento do genoma do *Schistosoma* e desenvolvimento de vacinas específicas ainda sem uso na prática clínica^{54,55}.

O tratamento cirúrgico pode ser necessário em situações especiais que não regridem com o tratamento clínico, para tratamento de complicações da esquistossomose, tendo por objetivo tratar e prevenir o sangramento, ou para ressecção de órgãos com doença atípica. No tratamento da esquistossomose hepatoesplênica existem várias técnicas cirúrgicas que tem como finalidade a diminuição da pressão no sistema porta, proporcionando melhor status hemodinâmico ao paciente e conseqüentemente melhora na morbi- mortalidade,

sem, no entanto, ser curativo^{40,56-58}.

Esplenectomia mais ligadura da veia gástrica esquerda com desvascularização da grande curvatura do estômago associada ou não a esclerose endoscópica pós-operatória tem-se mostrado como uma excelente forma de tratamento cirúrgico na forma hepatoesplênica da doença esquistossomótica⁵⁹⁻⁶¹. Já esplenectomia associada a auto implante de tecido esplênico no omento maior para reestabelecimento e manutenção do status imunológico e consequente prevenção da septicemia pós esplenectomia tem-se mostrado como a técnica preferencial para o tratamento de crianças e adultos com esquistossomose hepatoesplênica⁶²⁻⁶⁵.

2.2 NEUROESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

2.2.1 Epidemiologia

Neuroesquistossomose é uma das mais graves apresentações clínicas da infecção esquistossomótica. Estudos *pos-mortem* tem revelado que 20-30% dos pacientes com esquistossomose têm lesões no sistema nervoso central (SNC), sendo o número de indivíduos assintomáticos aproximadamente o triplo daqueles que desenvolvem sintomas neurológicos^{13,24,66}. É uma doença comum em adultos jovens, adolescentes e crianças do sexo masculino. O envolvimento do SNC pode ocorrer em qualquer fase da infecção, incluindo o estagio precoce pós-infecção, fase aguda (síndrome Katayama), o estagio não toxêmico, fase crônica (assintomática) e as fases da doença avançada (intestinal, hepatointestinal ou hepatoesplênica). Tanto o encéfalo como a medula espinhal podem ser afetados, sendo a região lombo-sacra a mais comum manifestação neurológica do *S. mansoni* e do *S. haematobium* enquanto que a encefalite do córtex encefálico, da substância branca subcortical, dos gânglios da base ou da capsula interna são típicas do *S. Japonicum*^{12,13,24,67}.

2.2.2 Patogênese

Os sintomas neurológicos resultam da resposta inflamatória do hospedeiro à presença de ovos do parasita no cérebro e na medula espinhal e de larvas que atingem o SNC através do sistema venoso e/ ou arterial por embolização de ovos e migração de vermes do sistema mesentérico para as estruturas SNC. A presença de antígenos dos ovos no SNC induz a reação granulomatosa periovular mediada por células CD4 T-Helper (Th1) e secundariamente por células CD4 T-Cell (Th2) que se apresenta como um mecanismo regulatório imune. A resposta imune tem máxima intensidade nos estágios precoces da infestação. Posteriormente uma modulação negativa da resposta granulomatosa ocorre, de forma espontânea, a medida que a infecção se torna crônica^{13,23,24,68}.

O efeito de massa de milhares de ovos e grandes granulomas concentrados dentro do cérebro ou na medula espinhal explicam os sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana, mielopatia, radiculopatia e subsequentes sequelas clínicas. Ocorre também um processo inflamatório generalizado do SNC geralmente com eosinofilia, ativação da resposta imune humoral com produção intra-fecal de IgG contra antígenos do *Schistosoma*, diminuição da atividade macrofágica local, ativação da resposta imune Th1 e Th2, aumento de citocinas antiinflamatórias (IL-10) e vasculite de etiologia imune^{14,15,25,69}.

2.2.3 Apresentação clínica

Existem duas formas de apresentação clínica da neuroesquistossomose: a forma medular e a forma cerebral. No Brasil a forma cerebral é muito rara, sendo mais comum a forma medular, devido a presença única do *S. mansoni* no país. A neuroesquistossomose cerebral normalmente se manifesta como uma lesão expansiva que leva ao aumento da pressão intracraniana (PIC). Os sintomas são variáveis e dependem principalmente do sítio da lesão ou do efeito secundário do aumento da PIC causado pelo efeito de massa dos granulomas. Cefaleia, convulsões, papiledema, hemiparesias, nistagmo, ataxia, distúrbios visuais são alguns dos sintomas descritos no acometimento cerebral. Há alguns relatos de raras formas cerebrais na esquistossomose mansônica com encefalite aguda, vasculite cerebral, espessamento meníngeo ou múltiplas lesões isquêmicas cerebrais^{10,20-22}.

A neuroesquistossomose medular se apresenta como uma mieloradiculite e/ou mielite transversa que envolve o segmento lombo-sacro da medula espinhal e

cauda equina, causando uma paraplegia flácida com arreflexia, disfunção autonômica esfinteriana e distúrbio sensorial. A doença se inicia normalmente como uma dor lombar (de natureza radicular) que dentro de horas a dias é seguida por redução da força muscular e da função sensorial dos membros inferiores, geralmente associada a disfunção autonômica, particularmente disfunção da bexiga urinária^{10,23,24}.

2.2.4 Diagnóstico

Os sintomas neurológicos e os achados de neuroimagens não são específicos na neuroesquistossomose. Portanto o exame histopatológico do tecido nervoso é a única forma de estabelecer o diagnóstico com certeza. Por outro lado, o diagnóstico clínico de neuroesquistossomose medular pode ser fortemente sugerido quando um paciente de área endêmica se apresenta com sinais e sintomas de mielite rapidamente progressiva, usualmente em associação com comprometimento da cauda equina. Tem-se um diagnóstico presuntivo de neuroesquistossomose baseado na evidencia epidemiológica de esquistossomose, associado a um quadro clínico neurológico compatível e testes laboratoriais sugestivos como achado de ovos em exame parasitológico de fezes, biopsia retal positiva, achados sugestivos na RNM e alterações específicas do LCR. Testes sorológicos positivos são uma evidencia de exposição prévia ao *Schistosoma*. Alterações no LCR como pleiocitose linfocítica, aumento da concentração de proteínas, eosinofilia, glicose normal e aumento de igG corroboram com o diagnóstico.

Tomografia de crânio e Ressonância nuclear magnética do crânio tem seu valor na pesquisa de granulomas cerebrais^{9,10,13,24}.

2.2.5 Tratamento

Drogas anti-esquistossomóticas, corticosteroides e cirurgia são as modalidades de terapia disponíveis para tratamento da neuroesquistossomose.

As drogas anti-esquistossomóticas causam a morte dos vermes adultos resultando na cessação da oviposição e redução da resposta inflamatória. Os corticosteroides diminuem a inflamação e o edema ao redor dos ovos, reduzindo a compressão e destruição do tecido nervoso causada por estes. A abordagem cirúrgica, por seu risco de dano adicional ao tecido nervoso, deve ser reservada para casos específicos, como nos casos de compressão medular nos quais ocorre

deterioração neurológica apesar do tratamento clínico, quando o diagnóstico ainda está incerto ou nos casos de hipertensão intra-craniana severa/hidrocefalia^{10,13,24}.

A droga de escolha para o tratamento clínico é o praziquantel administrado na dose de 60 mg/kg/dia por 3 dias associado a prednisona 1,5-2,0 mg/Kg/dia que deve ser mantida por 3-4 semanas seguido de uma redução gradual. Outra possibilidade consiste em iniciar a corticoterapia com um pulso de metilprednisolona 1g/dia por 5 dias seguido pela prednisona no esquema descrito acima. O praziquantel permite uma cura parasitológica de 70-90% dos pacientes, sendo considerada uma excelente droga esquistossomocida em uso desde 1970 com alta eficácia, excelente tolerabilidade, poucos e transitórios efeitos colaterais e baixo custo^{24,49,70}.

2.3 ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E SAÚDE OCULAR

A associação entre doença esquistossomótica e a visão tem sido descrita desde a antiguidade. No Brasil, em 1961, encontrou-se uma lesão inespecífica no olho, desencadeada pelo *S. mansoni*, que consistiu na alteração no cristalino e persistência de tecido vículo-conjuntival e glial. Quando da instilação de suspensão de cercárias de *S. mansoni* nos olhos dos camundongos observou-se retardo para ultrapassar a membrana basal do epitélio da córnea, não conseguindo prosseguir pelas suas lamelas assim como na esclera⁷¹.

Em 1975, no Canadá, estudou-se a capacidade de penetração das cercárias de *S. mansoni* na córnea de ratos, hamsters e coelhos e concluiu-se que em nenhum dos casos foram observados parasitos em mais da metade da espessura corneana. Estes resultados sugeriram que as cercárias não penetram diretamente no olho humano e, em casos de infecção ocular, a via vascular seria a mais provável⁷².

Achados oculares vêm sendo, durante anos, sistematicamente relacionados com a esquistossomose mansônica, principalmente na forma hepatoesplênica. Reações inflamatórias oculares, comprometimento da conjuntiva, retina e coróide já foram relatados na literatura. Na retina, foram descritas hemorragias pré-hialóideas e superficiais, exsudatos duros, manchas algodinosas, ingurgitamento e tortuosidade venosa, com fluxo arterial atrasado por aumento na pressão dos capilares e consequente dificuldade de drenagem venosa. Na coróide foi descrito caso de coroidite granulomatosa associado a quadro ativo de neuroesquistossomose

cerebral⁷³⁻⁷⁷. Em alguns estudos se foi observado redução da camada de fibras nervosas (CFN) em portadores de esquistossomose hepatoesplênica, achado este não confirmado por outros autores com técnicas diversas de medida da CFN^{75,78}.

2.4 FUNÇÃO VISUAL

2.4.1 Acuidade visual

A acuidade visual é uma das principais medidas da função visual central. A acuidade visual com melhor correção óptica traduz a máxima discriminação espacial foveal, sendo diretamente proporcional a atividade dos fotorreceptores foveais.

Acuidade visual é o inverso do ângulo visual limiar em minutos de arco(α). Limiar é um termo usado em vários campos do conhecimento, muito comum em estudos psicofísicos, para denotar a menor quantidade de estímulo capaz de gerar uma resposta. No caso da acuidade visual, o limiar é o menor ângulo que permite a discriminação de dois pontos como separados. Arbitrariamente, o ângulo visual de 1' (lê-se um minuto de arco) foi determinado como acuidade visual padrão. A ETDRS constitui padrão *gold standart* para aferição da acuidade visual^{79,80}.

2.4.2 Visão de cores e sensibilidade ao contraste

Os testes de visão de cores complementam a medida da acuidade visual na medida da função visual. Em doenças do nervo óptico, o grau da discromatopsia pode ser proporcionalmente maior que o grau da perda da acuidade visual. Já os testes de visão de contraste são úteis para detecção e quantificação da perda visual mesmo na presença de acuidade visual normal e permitem uma completa aferição da função visual em uma variedade de situações clínicas em conjunto com a medida da visão cromática⁸⁰.

2.4.3 Nervo óptico e Mácula

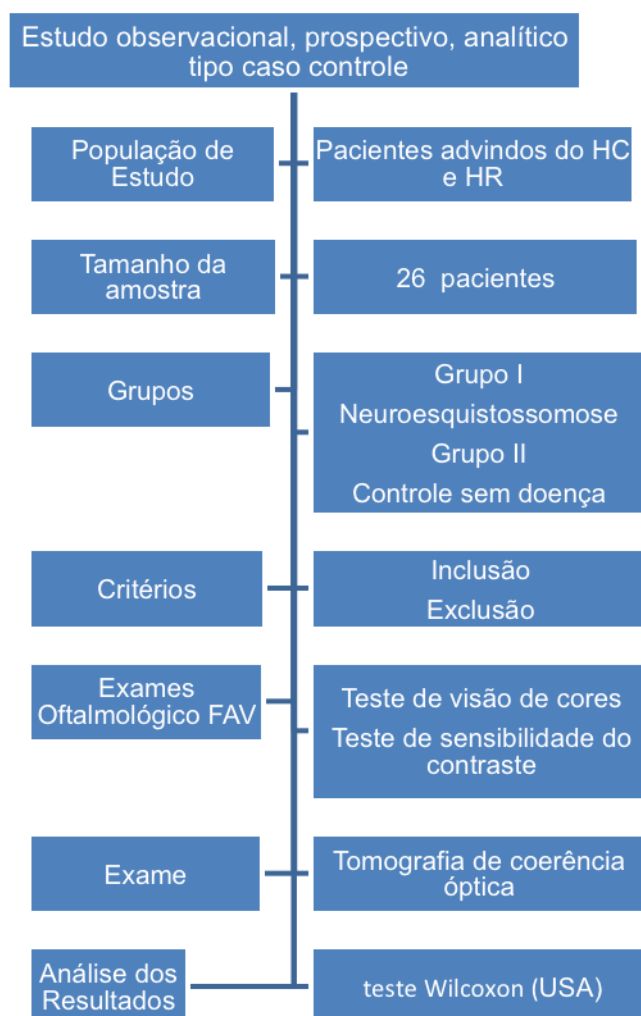
O nervo óptico se inicia anatomicamente no disco óptico, mas, fisiologicamente e funcionalmente, se origina na camada de células ganglionares que recobre a retina interna. O nervo óptico é formado pela confluência de 1.0-1,2 milhões de axônios das células ganglionares e é responsável pela condução do estímulo nervoso captado pela retina até o córtex cerebral fazendo integração com os demais elementos da via óptica⁸⁰.

3 MÉTODOS

3.1 LOCAL E TIPO DO ESTUDO

Estudo observacional, prospectivo, analítico, tipo caso controle desenvolvido na Fundação Altino Ventura no período de maio a novembro do ano de 2012 com pacientes do serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do serviço de neurologia do hospital da Restauração (Fig. 3).

Fig. 3 – Fluxograma do desenho do estudo. HC: Hospital das Clínicas da universidade Federal de Pernambuco. HR: Hospital da Restauração.



Fonte: Fundação Altino Ventura (2012)

3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram convocados pacientes que tiveram internamento por neuroesquistossomose nos últimos quinze anos, no serviço de neurologia do HC ou HR, para participação no estudo e voluntários, sem histórico de neuroesquistossomose, para constituir o grupo controle, pareado com o grupo doente em relação gênero e idade.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos 26 pacientes de ambos os sexos, faixa etária entre 20-50 anos, sendo:

- Grupo I: 13 pacientes com diagnóstico prévio de neuroesquistossomose há no máximo quinze anos, com sequelas motoras-sensitivas-autonômicas;
- Grupo II: 13 indivíduos do grupo controle sem doença.

3.2.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo portadores de:

- Ambliopia (acuidade visual corrigida inferior a 0,6 em pelo menos 1 olho ou diferença de duas linhas de visão entre a acuidade visual corrigida de ambos os olhos⁸¹);
- Alta ametropia (hipermetropia $\geq +6.00$ DE; Miopia ≥ -6.00 DE; Astigmatismo ≥ -4.00 DC);
- Pressão intra-ocular ≥ 24 mmHg ou uso de colírio hipotensor ocular;
- Passado de trauma ocular ou traumatismo crânio encefálico, passado de uveíte ou constatação ao exame oftalmológico de doença retiniana previa ou ativa.

3.3 PROCEDIMENTOS

3.3.1 Procedimentos técnicos

3.3.1.1 Exame oftalmológico

Foi realizado exame oftalmológico completo, com anamnese, medida da acuidade visual por tabela ETDRS a 4m, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia sob midríase com lente de 78 DE além da avaliação da visão de cores, avaliação da sensibilidade ao contraste, e tomografia de coerência óptica (OCT).

3.3.1.2 Teste de visão de cores

A avaliação da visão de cores foi realizada pelo teste Lanthony D-15 dessaturado. Foi feita de forma monocular, sob melhor correção óptica e iluminação adequada. O índice de confusão de cor (C-index) descrito por Vingrys and King-Smith foi determinado por um software disponível na web (<http://www.torok.info/colorvision/d15.htm>). Um C-index maior ou igual a 1,78 foi considerado anormal^{82,83}.

Fig. 4 – Teste L'Anthony D-15 dessaturado



Fonte: Lanthony (1986).

3.3.1.3 Teste de sensibilidade ao contraste

A avaliação da sensibilidade ao contraste foi feita pelo teste de sensibilidade ao contraste Mars e expressa pelo logCS obtido. Exame foi realizado com paciente sob melhor correção óptica, a 40 cm, de forma monocular e sob uma iluminação adequada variando de 268-327 lux. Um logCS menor ou igual a 1,50 foi considerado anormal⁸⁴.

Fig. 5 – Teste de Sensibilidade ao Contraste Mars



Fonte: Dougherty *et al.* (2005)

3.3.1.4 Tomografia de coerência óptica (OCT)

O OCT foi realizado no aparelho Optovue - RTVue100 com o paciente sob midríase se utilizando um protocolo OHN (*RNFL thickness*) para aquisição das imagens e análise da espessura da camada de fibras nervosas (CFN) peri-papila do disco óptico (no diâmetro de 3.45mm) e protocolo MM5 (*macular thickness*) para aquisição e análise da espessura da retina central (fóvea). Ambos resultados foram expressos em micrômetros (μm).

Fig. 6 – Optovue – RTVue 100



Fonte: Ray; Stinnett e Jaffe (2005).

3.3.2 Procedimentos analíticos

Os resultados foram expressos por variáveis categóricas e quantitativas. As variáveis qualitativas foram apresentadas por suas frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas por suas medias e desvios padrão. Na análise estatística foi utilizado o teste Wilcoxon para análise das variáveis quantitativas em amostras não pareadas. Foi admitido 95% como nível de significância ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

3.3.3 Procedimentos éticos

Essa pesquisa seguiu todos os princípios que regem a ética em pesquisa com seres humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FAV (em anexo). Todos os pacientes incluídos no estudo, de ambos os grupos, assinaram um termo de consentimento livre-esclarecido.

4 RESULTADOS

4.1 EXAME OFTALMOLÓGICO

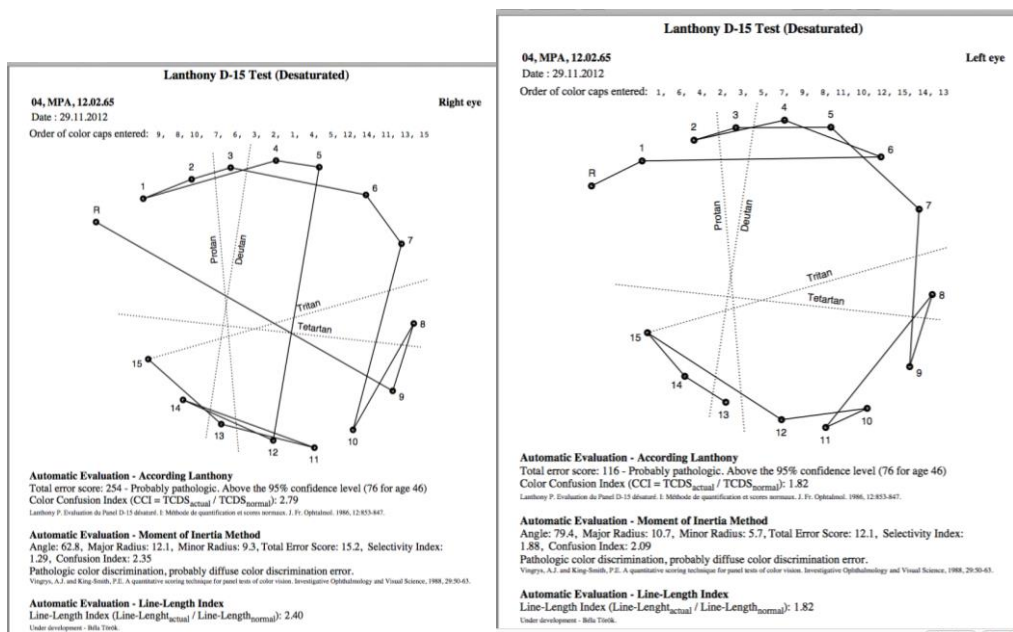
Em ambos os grupos foi observado uma amostra representada por 53,8% de indivíduos do gênero masculino e 46,2% do gênero feminino. A média de idade foi de $33,15 \pm 9,71$ para o grupo I e $31,08 \pm 8,08$ para o grupo II. Todos os pacientes do grupo I eram portadores de neuroesquistossomose na forma medular, com sequelas motora-sensitiva-autonômicas. Dois pacientes do grupo I apresentavam a forma hepato-intestinal associada ao quadro de comprometimento do SNC e nenhum paciente tinha a forma hepatoesplênica da doença. A tempo médio entre o exame e a doença aguda foi de $9 \pm 3,46$ anos variando de 5 a 15 anos.

A média de acuidade visual foi similar entre os grupos estudados, sendo de $0,96 \pm 0,11$ nos pacientes do grupo I e de $1,00 \pm 0$ nos pacientes do grupo II ($p=0,173$). A média da pressão intra-ocular foi similar nos 2 grupos sendo $17 \pm 3,93$ para o grupo I e $15,62 \pm 2,62$ para o grupo II ($p=0,093$). Nenhum paciente apresentou alteração de macula ou nervo óptico ao exame de fundoscopia em ambos os grupos.

4.2 VISÃO CROMÁTICA

O grupo I apresentou média do C-index (visão de cores) de $1,53 \pm 0,50$, enquanto o grupo II apresentou média de $1,29 \pm 0,34$ sendo ambos os resultados considerados dentro da normalidade ($C\text{-index} \leq 1,78$), porém havendo maior comprometimento da visão cromática nos portadores de neuroesquistossomose ($p=0,03$).

Fig. 7 – Resultado do teste de visão cromática. Grupo I. Paciente 04.



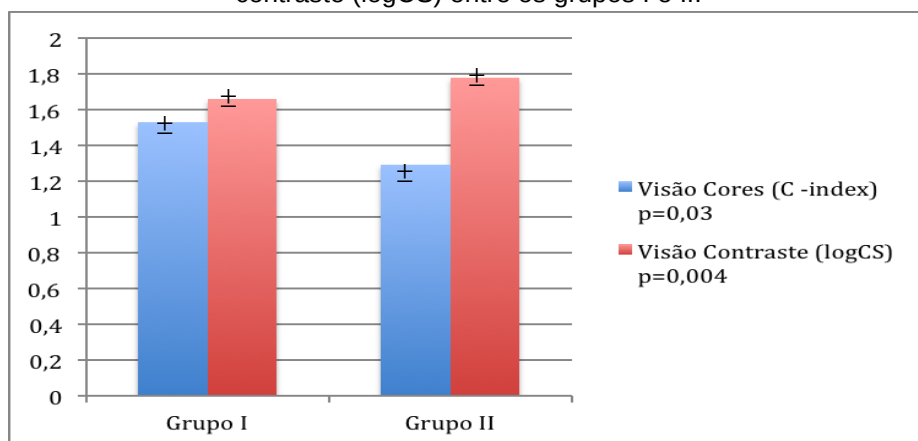
Fone: Autora, 2012

4.3 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

O grupo I apresentou média do logCS da visão de contraste de $1,66 \pm 0,18$, enquanto o grupo II apresentou média de $1,78 \pm 0,08$ sendo ambos os resultados considerados dentro da normalidade ($\log CS \geq 1,5$), porém havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,004$).

A figura 8 mostra a distribuição da visão de cores e sensibilidade ao contraste entre os grupos I e II.

Fig. 8 – Distribuição da média da visão de cores (C-index) e sensibilidade ao contraste (logCS) entre os grupos I e II.



Fone: Autora, 2012

4.4 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A espessura média da camada de fibras nervosas (CFN) no diâmetro de 3.45 mm peri-disco óptico, a espessura da fóvea e espessura da camada de células ganglionares (GCC) na mácula estão expressas na tabela 01.

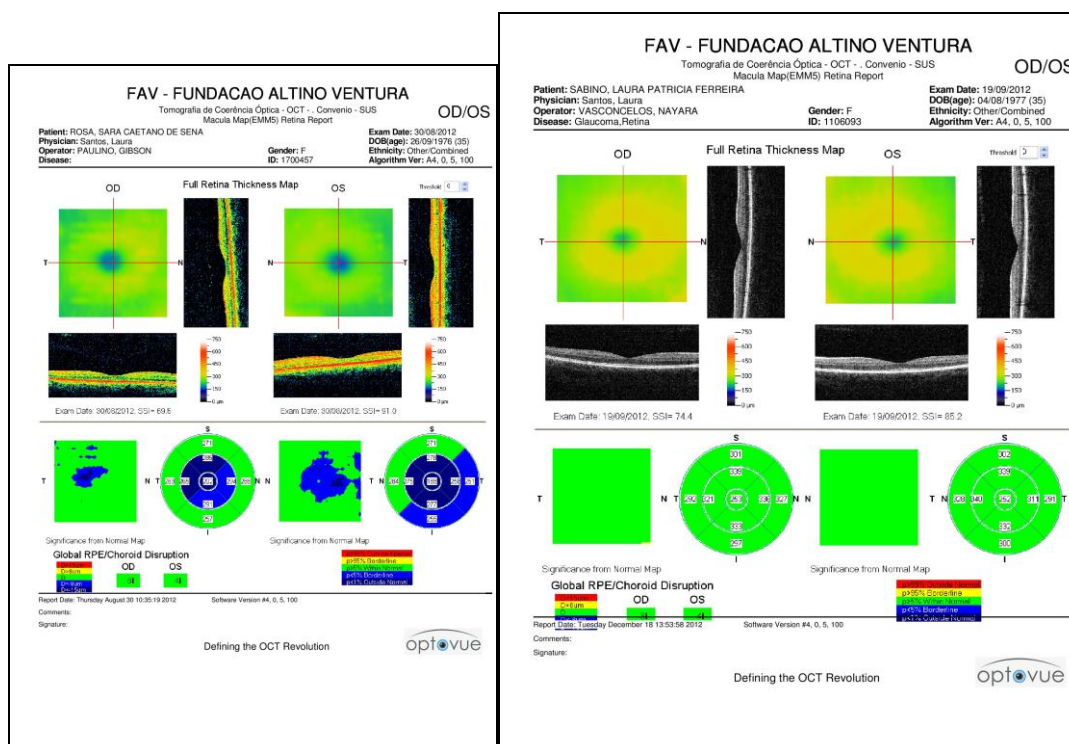
Tabela 1 – Média das Espessuras da CFN, da fóvea e da camada de células ganglionares em pacientes portadores de neuroesquistossomose (grupo I) e indivíduos sem doença (grupo II)

	Espessura		
	CFN (3,45)	Fóvea	GCC
Grupo I	109,73 ± 9,32	236,38 ± 23,23	97,25 ± 6,67
Grupo II	114,12 ± 8,60	252,73 ± 20,29	98,16 ± 5,98
<i>p</i>	0,353	0,018	0,949

Fone: Autora, 2012

Observa-se semelhança entre os grupos nos parâmetros aferidos pelo OCT exceto pela espessura da fóvea que mostrou-se significativamente diminuída nos pacientes do grupo I ($p=0,018$) (figura 08).

Fig. 9 – Mapa da espessura macular. Direita: grupo I (paciente 11). Esquerda: grupo II (controle 04).



Fone: Autora, 2012

5 DISCUSSÃO

A esquistossomose constitui uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo apesar de mais de um século de medidas de controle e introdução de terapias efetivas. A neuroesquistossomose está associada a uma gama de sequelas neurológicas, acometendo indivíduos jovens e adultos na fase produtiva, podendo comprometer o desenvolvimento normal destes e limitar a capacidade de trabalho. Não se tem esclarecido na literatura se esse quadro de neuroesquistossomose provoca comprometimento da função visual ^{2, 13}.

A falta de dados a respeito de alterações visuais e de acompanhamento ocular da neuroesquistossomose mansônica constituiu uma justificativa para elaboração deste estudo. Entretanto essa mesma falta de dados representou uma limitação para o cálculo do tamanho amostral justificando-se a escolha de uma amostra de conveniência para o presente estudo.

Na tentativa de eliminar possíveis variáveis de confusão, tentou-se a homogeneização dos grupos por gênero, idade e condições sócio-econômicas, pareando o grupo controle a medida que eram recrutados e examinados o grupo doente.

A faixa etária é um fator preditor independente que pode alterar o fenômeno estudado, pois se sabe que existe diminuição progressiva no número de fibras nervosas da retina com o avançar da idade. Estima-se que ocorra, em média, uma perda anual de 4.000 a 5.000 fibras⁸⁵. Os indivíduos de ambos os grupos apresentavam média das idades semelhantes.

Não há comprovação científica sobre a influência do gênero no fenômeno estudado. De qualquer forma, os grupos também eram homogêneos quanto ao gênero.

Realizou-se um estudo observacional, prospectivo, analítico, tipo caso controle. Os portadores de neuroesquistossomose foram comparados a um grupo de controle que não apresentavam a doença. Este tipo de estudo é particularmente útil nos casos de doenças menos frequentes e apresenta as vantagens de ser de relativamente baixo custo e de proporcionar resultados mais rápidos.

Recomenda-se que, nas situações em que a doença for frequente na população, a razão de emparelhamento entre os dois grupos seja de 1:1, isto é, um controle para um caso; quando a doença for pouco frequente, utiliza-se o

emparelhamento 2:1 ou 3:1, ou seja 2 ou 3 controles para cada caso e se a doença for muito rara, essa razão poderá ser ainda maior.

Neste estudo o número de controles foi semelhante ao de casos. Como o comprometimento cerebral é reportado em 20-30% dos pacientes com esquistossomose (*estudos pos-mortem*)^{13,24,66}, sendo que apenas 1/3 destes desenvolvem sintomas neurológicos, a neuroesquistossomose não é uma doença muito frequente na população. Então poderia ter sido selecionado um número maior de controles. Entretanto, apesar desta limitação, foi possível observar diferença significativa entre os grupos.

A seleção da amostra foi feita através do recrutamento de pacientes que tiveram internamento por neuroesquistossomose nos últimos quinze anos nos serviços de neurologia do HR e do HC, uma vez que a tentativa de seleção de paciente na fase aguda da doença não foi eficaz. Apesar da endemicidade da esquistossomose no mundo e no Brasil os programas de controle da doença tem se mostrado eficazes na redução da morbimortalidade da doença por redução na prevalência das formas graves da doença⁶.

Os métodos de controle e erradicação da esquistossomose envolvem a aplicação de estratégias multidisciplinares. Saneamento básico, suprimento de água potável, educação sanitária, tratamento em larga escala em áreas endêmicas e controle dos hospedeiros intermediários fazem parte do programa de controle da esquistossomose, implantado no Brasil desde 1975 e que ao longo dos anos vem surtindo efeito sem conseguir, no entanto, interrupção da transmissão da infecção^{6,29}. Dai justifica-se a menor incidência de casos novos das formas graves, como a neuroesquistossomose, e a dificuldade de seleção de uma maior amostragem.

Esse é um estudo inédito que descreve as características anatômicas e funcionais da via visual em pacientes com neuroesquistossomose mansônica medular. Apesar do quadro clínico estar localizado na medula espinhal e cauda equina tem-se um processo inflamatório/imunológico difuso que pode ser o responsável pelos achados visuais encontrados^{14,15,69}.

Considerando a escolha dos testes para medida da função visual, foi eleito o Lanthony D-15 dessaturado e o Teste de Mars. Existem vários testes para medida da visão cromática. O teste Lanthony D15 dessaturado representa um teste bastante sensível e útil na prática clínica. Ele é mais sensível para identificação de

deficiências da discriminação cromática sendo também um teste mais simples de executar e de quantificar do que o Farnsworth-Munsell 100^{80,86,87}.

Danos ao sistema visual podem se manifestar unicamente com perda da discriminação em baixos níveis de contraste. A visão de contraste mede a atividade do nervo óptico e da macula em conjunto. O teste de sensibilidade ao contraste Mars representa um teste versátil, mais conveniente e de resultados semelhantes ao teste de Pelli-Robson, sendo eficiente na medida da visão espacial de contraste^{80, 84}.

Os resultados demonstraram alteração da visão cromática e redução da sensibilidade ao contraste nos pacientes com passado dessa doença apesar da acuidade visual normal. Isso demonstra um comprometimento sub-clínico da visão, que não é percebida pelo paciente devido a sua acuidade visual normal.

Processos degenerativos neuronais que ocorrem em uma gama de desordem neurológicas afetam a via visual anterior. A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica não invasiva, indolor, que permite a análise da camada de fibras nervosas da retina, uma estrutura que contem os axônios das células ganglionares que vão formar o nervo óptico. O OCT permite também a mensuração da camada de células ganglionares da macula e a espessura da retina central^{80,88}.

A OCT representa uma tecnologia que fornece imagens de alta resolução da retina humana e da camada de fibras nervosas, in vivo. As imagens são obtidas com resolução axial superior à de outros instrumentos disponíveis atualmente no mercado (aproximadamente 5µm), e demonstram padrões reprodutíveis da morfologia retiniana que correspondem à localização das camadas da retina na microscopia óptica^{89,90}.

No presente estudo se observou redução da espessura da fóvea em relação ao grupo controle, sem alteração da camada de fibras nervosas e de células ganglionares na macula. Essa pode ser a justificativa para a alteração dos parâmetros de visão de cores e contraste encontrados: uma maculopatia central leve que não altera a acuidade visual, mas é percebida nos testes adjuvantes de análise da função visual.

Mattos (2003) descreveu a redução difusa homogênea da CFN em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica através de medidas com o laser confocal polarizado, achados estes que não foram confirmados em também portadores de esquistossomose hepatoesplênica através da análise de polarimetria de varredura a

laser no estudo de Santos em 2006. No presente estudo não foi constatada tal redução, sendo a média da CFN similar entre os grupos^{75,76}.

Face a redução da espessura macular da fóvea encontrada na presente análise, e a presença de uma camada de fibras nervosas similar ao grupo controle, pode-se sugerir que o comprometimento da função visual nos pacientes com neuroesquistossomose está relacionado a essa redução da espessura da fóvea, como dito anteriormente, e não a perda de elementos do nervo óptico.

Souza em 2002 descreveu um retardo no tempo de chegada do contraste fluoresceínico na retina de pacientes esquistossomóticos na forma hepatoesplênica. Havia um retardo na fase venosa precoce do exame angiofluoresceinográfico, o que poderia sugerir dificuldade de irrigação arterial da retina pelo aumento da pressão nos capilares devido à diminuição de drenagem venosa deste órgão para a circulação sistêmica⁷⁶. Essas alterações da microcirculação retiniana são sugeridas como o fator determinante na redução da espessura da retina⁷⁸.

Outros autores advogam que a esquistossomose, na forma hepatoesplênica, além de provocar alterações no sistema porta, poderia repercutir também no fluxo sanguíneo de outros órgãos, à distancia, como os globos oculares. É possível que a produção excessiva de fatores inflamatórios e mediadores químicos atinjam níveis lesivos e estes estejam implicados no dano celular. Baseado nos fenômenos hemodinâmicos secundários ao desequilíbrio dos fatores vasoreativos, que ocorrem na hipertensão porta, e nos mecanismos de autoregulação compensatória, sugere-se também a ocorrência de alterações nas camadas celulares retinianas pelo comprometimento da microvasculatura local^{78,41,43,91}.

Entretanto, no presente estudo, nos pacientes do grupo I que tiveram a espessura da fóvea reduzida, apenas dois tinham a forma hepatointestinal da esquistossomose e nenhum apresentava a forma hepatoesplênica não podendo ser as alterações hemodinâmicas características dessa fase crônica da doença a justificativa para a redução da espessura da fóvea observada. Postula-se, então, que essa redução da espessura macular (fóvea) possa advir de alterações imunológicas na doença neuroesquistossomótica.

Esse estudo trouxe uma nova perspectiva de um possível outro mecanismo de lesão das camadas retinianas e consequente alteração da visão cromática e de contraste em pacientes com neuroesquistossomose sem a forma da doença hepatoesplênica. Diante do exposto se faz necessário a adoção do exame

oftalmológico com mensuração da visão cromática, da sensibilidade ao contraste e OCT da retina e nervos ópticos, como rotina, no seguimento desses pacientes.

O conhecimento das alterações visuais descritas, identificando-as como sequela do quadro neurológico da infecção esquistossomótica, permite ao médico assistente evitar erros diagnósticos na tentativa de identificação de outras doenças oculares que poderiam causar tais alterações. Recomenda-se o seguimento clínico desses pacientes, com intervenção imediata, se houverem outros fatores oftalmológicos que possam agravar tais achados levando a perda da visão.

6 CONCLUSÕES

A análise dos resultados da investigação da função visual em portadores de neuroesquistossomose em comparação com um grupo controle de indivíduos sem doença permite concluir, com significância estatística, que:

- Há comprometimento da função visual nos portadores de neuroesquistossomose medular representado por alteração da visão cromática e redução da sensibilidade ao contraste, apesar da acuidade visual normal;
- Há redução da espessura da fóvea nos portadores de neuroesquistossomose medular.

REFERÊNCIAS

1. DOUMENGE, J. P. *Atlas de la répartition mondiale de schistosomiasis*. Genève: WHO; 1987.
2. WHO EXPERT COMMITTEE. *Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis*. Technical Report Series 912. World Health Organization. Geneva; 2002.
3. STEINMANN, P. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*, v.6, n.7, p.411-425, 2006.
4. GRYSEELS, B. *Schistosomiasis*. *Infect Dis Clin North Am*, v.26, n.2, p.383-397, 2012.
5. HOTEZ, P. J. et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*, v.357, n.10, p.1018–1027, 2007.
6. COURA, J. R.; AMARAL, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.99, n.1, p.13-19, 2004.
7. BARBOSA, C. S. et al. Current epidemiological status of schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.105, n.4, p.549-554, 2010.
8. FERREIRA, L. A. et al. Tumor form of encephalic schistosomiasis: presentation of a case surgically treated. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.31, n.1, p.89-93, 1998.
9. ARAÚJO, K. C. et al. Clinical-epidemiologic profile of the schistosomal myeloradiculopathy in Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2010;105(4):454-9, 2010.
10. Ferrari TC. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(Suppl 1):59-62.
11. _____. Spinal cord schistosomiasis. A report of 2 cases and review emphasizing clinical aspects. *Medicine*, v.78, n.3, p.176-190, 1999.
12. FERRARI, T. C.; MOREIRA, P. R. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol*, v.10, n.9, p.853-864, 2011
13. ROSS, A. G. et al. Neuroschistosomiasis. *J Neurol*, v.259, n.1, p.22-32, 2012.
14. FERRARI, T. C.; MOREIRA, P. R.; CUNHA, A. S. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. *Acta Trop*, v.108, n.2-3, p.89-97, 2008.

15. FERRARI, T. C.; GAZZINELLI, G.; CORRÊA-OLIVEIRA, R. Immune response and pathogenesis of neuroschistosomiasis mansonii. *Acta Trop*, v.108, n.2-3, p.83-88, 2008.
16. MACKENZIE, I.R.; GUHA, A. Manson's schistosomiasis presenting as a brain tumor. Case report. *J Neurosurg*, v.89, n.6, p.1052-1054, 1998.
17. SILVA, J. C. et al. *Schistosomiasis mansonii* presenting as a cerebellar tumor: case report. *Arq Neuropsiquiatr*, v.65, n.3B, p.845-847, 2007.
18. FOWLER R, LEE C, KEYSTONE JS. The role of corticosteroids in the treatment of cerebral schistosomiasis caused by *Schistosoma mansonii*: case report and discussion. *Am J Trop Med Hyg*, v.61, n.1, p.47-50, 1999.
19. PITTELLA, J. E. et al. Tumoral form of cerebral schistosomiasis mansonii. A report of four cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*, v.98, n.1, p.15-20, 1996.
20. HOUDON, L. et al. Two patients with imported acute neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansonii*. *J Travel Med*, v.17, n.4, p.274-277, 2010.
21. ROMMEL, D. et al. Paucisymptomatic brainstem lesions revealing CNS schistosomiasis. *Acta Neurol Belg*. v.105, n.2, p.89-93, 2005.
22. SARAZIN, M. et al. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansonii* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.75, n.2, p.305-307, 2004.
23. PITTELLA, J. E. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol*, v.7, n.1, p.649-662, 1997.
24. CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v.102, n.2, p.107-116, 2008.
25. ARAÚJO, M. I. et al. *Schistosoma mansonii* infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.99, n.5 Suppl 1, p.27-32, 2004.
26. LA FLAMME, A. C.; RUDDENKLAU, K.; BÄCKSTRÖM, B. T. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun*. v.71, n.9, p.4996-5004, 2003.
27. NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; MORENO-CARVALHO, O. A. Neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansonii*: a review of pathogenesis, clinical syndromes and diagnostic approaches. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, v.47, n.4, p.179-184, 2005.

28. FIORE, M.; ALOE, L. Neuroinflammatory implication of *Schistosoma mansoni* infection in the mouse. *Arch Physiol Biochem*, v.109, n.4, p.361-364, 2001.
29. KLOOS, H. et al. Socioeconomic studies of schistosomiasis in Brazil: a review. *Acta Trop*, v.108, n.2-3, p.194-201, 2008.
30. de Farias, L. M. et al. Preliminary analysis of the Information System in the Brazilian Schistosomiasis Control Program, 1999-2003. *Cad Saude Publica*, v.23, n.1, p.235-239, 2007.
31. BARBOSA, C. S.; DA SILVA, C. B.; BARBOSA, F. S. Schistosomiasis: reproduction and expansion of the endemia to the state of Pernambuco in Brazil. *Rev Saúde Pública*, v.30, n.6, p.609-616, 1996.
32. BARBOSA, V. S. et al. Spatial distribution of schistosomiasis and geohelminthiasis cases in the rural areas of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.45, n.5, p.633-638, 2012.
33. GEIGER, S. M. Immuno-epidemiology of *Schistosoma mansoni* infections in endemic populations co-infected with soil-transmitted helminths: Present knowledge, challenges, and the need for further studies. *Acta Tropical*, v.108, p.118-123, 2008.
34. GRAY, D. J. et al. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ*, v.342, p.d2651, 2011.
35. KING, C. H. et al. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med*, v.360, n.2, p.106-169, 2009.
36. SCHRAMM, G.; HAAS, H. Th2 immune response against *Schistosoma mansoni* infection. *Microbes Infect*, v.12, n.12-13, p.881-888, 2010.
37. Manzella, A. et al. Schistosomiasis of the liver. *Abdom Imaging*, 2008;33(2):144-50.
38. ROSS, A. G. et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*, v.346, n.16, p.1212-20, 2002.
39. GRYSEELS, B. et al. Human schistosomiasis. *Lancet*, v.368, n.9541, p.1106-1118, 2006.
40. KIBIKI, G. S.; DRENT, J. P.; NAGENGAST, F. M. Hepatosplenic schistosomiasis: a review. *East Afr Med J*, v.81, n.9, p.480-485, 2004.
41. CICHOSZ-LACH, H. et al. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol*, v.59, n.2, p.231-8, 2008.
42. SANTOS, G. T. et al. Reprodutibilidade da classificação ultra-sonográfica de Níamey na avaliação da fibrose periportal na esquistossomose mansônica. *Radiol Bras*, v. 40, n.6, p.377-381, 2007.

43. BRANDT, C.T. et al. Nitric oxide monocyte production levels in patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni who underwent splenectomy, ligation of the left gastric vein and auto implantation of spleen tissue in the major omentum. *Acta Cir Bras*, v.21, n.5, p.285-290, 2006.
44. BECK, L. et al. Discriminating acute from chronic human schistosomiasis mansoni. *Acta Trop*, v.108, n.2-3, p.229-233, 2008.
45. DOMINGUES, A. L.; MEDEIROS, T. B.; LOPES, E. P. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.106, n.7, p.802-807, 2011.
46. LIU, R, et al. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*, v.17, n.4, p.201-210, 2011.
47. CAFFREY, C. R. Chemotherapy of schistosomiasis: present and future. *Curr Opin Chem Biol*, v.11, n.1, p.433-439, 2007.
48. ARAÚJO, N. et al. Oxamniquine, praziquantel and lovastatin association in the experimental *Schistosomiasis mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.103, n.5, p.450-454, 2008.
49. WANG, W.; WANG, L.; LIANG, Y. S. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol Res*, v.111, n.5, p.1871-1877, 2012.
50. SOUSA-FIGUEIREDO, J. C. et al. Performance and safety of praziquantel for treatment of intestinal schistosomiasis in infants and preschool children. *PLoS Negl Trop Dis*, v.6, n.10, p.e1864, 2012.
51. CIOLI, D. et al. Decades down the line: the viability of praziquantel for future schistosomiasis treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v.10, n.8, p.835-837, 2012.
52. PÉREZ DEL VILLAR, L. et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS One*, v.7, n.9, p.e45867, 2012.
53. DOENHOFF, M, J.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr Opin Infect Dis*, v.21, n.6, p.659-667, 2008.
54. FONSECA, C. T. et al. *Schistosoma* tegument proteins in vaccine and diagnosis development: an update. *J Parasitol Res*, v.541268, 2012.
55. HAN, Z. G. et al. *Schistosoma* genomics: new perspectives on schistosome biology and host-parasite interaction. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, v.10, p.211-240, 2009.

56. Petroianu A. Surgical treatment of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.36, n.2, p.253-265, 2003.
57. Lopes, R. I. et al. Testicular schistosomiasis caused by *Schistosoma mansoni*: a case report from Brazil. *Braz J Infect Dis*, v.11, n.5, p.523-524, 2007
58. ORANUSI, C. K. et al. Schistosomal stricture of the ureter-diagnostic dilemma. *Niger J Clin Pract*, v.14, n.4, p.495-498, 2011.
59. FERRAZ, A. A. et al. Splenectomy plus left gastric vein ligation and devascularization of the great curvature of the stomach in the treatment of hepatosplenic schistosomiasis. Postoperative endoscopic sclerosis is necessary? *Arq Gastroenterol*, v.38, n.2, p.84-88, 2001.
60. FERRAZ, A. A. et al. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. *Int Surg*, v.86, n.1, p.1-8, 2001.
61. EVANGELISTA-NETO, J. et al. Splenectomy and gastric vein ligation in hepatosplenic schistosomiasis: effects upon esophageal variceal pressure and endoscopic risk factors of esophageal variceal bleeding. *Arq Bras Cir Dig*, v.25, n.1, p.41-48, 2012.
62. BRANDT, C. T. et al. Splenosis after splenectomy and spleen tissue autoimplantation: Late followup study. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, v.17, n.3, p.104-106, 2012.
63. _____. et al. Evaluation of the effect of splenectomy with autologous spleen tissue implantation in some monocyte functions in children with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.38, n.1, p.38-42, 2005.
64. _____. et al. Autotransplant of spleen tissue in children with schistosomiasis: evaluation of splenic function after splenosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.96, suppl.1, p.117-122, 2001.
65. PETROIANU, A. PETROIANU, L. P. Splenic autotransplantation for treatment of portal hypertension. *Can J Surg*, v.48, n.5, p.382-386, 2005.
66. VIDAL, C.H. et al. Epidemiological aspects in neuroschistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr*, v.68, n.1, p.72-75, 2010.
67. CAROD-ARTAL, F. J. Neuroschistosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v.8, n.11, p.1307-1318, 2010.
68. WANG, P. et al. Establishment of a cerebral schistosomiasis experimental model in rabbits. *Neurosci Bull*, v.27, n.2, p.91-98, 2011.
69. LA FLAMME, A. C. et al. Schistosomiasis protects against multiple sclerosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.99, suppl. 1, p.33-36, 2004.

70. LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C.; DO AMARAL, R. S. Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.40, n.5, p.574-581, 2007.
71. QUEIROZ, J. M. Aspectos experimentais e clínicos das manifestações oculares da esquistossomose mansoni. *Oftal Ibero Am*, v.22, n.4, p.115-178, 1961.
72. LESTER, R. J. G.; FREEMAN, R. S. Eye penetration by cercariae of *Schistosoma mansoni*. *J Parasitol*, v.61, n.5, p.970-972, 1975.
73. ORÉFICE, F.; SIMAL, C.J.R.; PITTELLA, J. E. H. Schistosomotic Choroiditis I: fundoscopic changes and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol*, v.69, p.294-249, 1985.
74. LEMOS, E. Alterações retinianas na esquistossomose hepatoesplênica. *Rev Bras Oftalmol*, v.24, p.123-128, 1980.
75. MATOS, M. A. G. et al. Camada de fibras nervosas da retina em portadores de esquistossomose hepatoesplênica: Análise com laser confocal polarizado. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco*, v.48, n.2, p.117-123, 2003.
76. SOUZA, A. C. D. et al. Retinal fluorescein contrast arrival time of young patients with the hepatosplenic form of the Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.97, suppl. 1, p.161-164, 2002.
77. PITTELLA, J. E. H.; ORÉFICE, F. Schistosomotic Choroiditis II: report of first case. *Br J Ophthalmol*, v.69, n. 1, p.300-302, 1985.
78. SANTOS, R. A. et al. Study of retinal nerve fiber layer in patients with schistosomiasis mansoni: analysis with GDX. *Arq Bras Oftalmol*, v.69, n.6, p.871-874, 2006.
79. MESSIAS, A.; JORGE, R.; CRUZ, A. A. Logarithmic visual acuity charts: reasons to use and how to design it. *Arq Bras Oftalmol*, v.73, n.1, p.96-100, 2010.
80. NEWMAN, S. A. et al. The patient with decreased vision: Evaluation. In: Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 5. *Am Acad Ophthalmol*. 2001-2002. p 79-98.
81. ARAKAKI, M. R. et al. Compliance with amblyopia treatment. *Arq Bras Oftalmol*, v.67, n.2, p.201-205, 2004.
82. LANTHONY, P. Evaluation of the desaturated Panel D-15. I. Method of quantification and normal scores. *J Fr Ophthalmol*, v.9, n.12, p.843-847, 1986.
83. VINGRYS, A. J.; KING-SMITH, P. E. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v.29, n.1, p.50-63, 1988.

84. DOUGHERTY, B. E.; FLOM, R. E.; BULLIMORE, M. A. An evaluation of the Mars Letter Contrast Sensitivity Test. *Optom Vis Sci*, v.82, n.11, p.970-975, 2005.
85. JONAS, J. B.; DICHTL, A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv. Ophthalmol*, v.40, n.5, p.369-378, 1996.
86. LANTHONY, P. The desaturated panel D-15. *Doc Ophthalmol*, v.46, n.1, p.185-189, 1978.
87. GOOD, G. W.; SCHEPLER, A.; NICHOLS, J. J. The reliability of the Lanthony Desaturated D-15 test. *Optom Vis Sci*, v.82, n.12, p.1054-1059, 2005.
88. GALETTA, K. M. et al. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, v.8, n.1, p.117-132, 2011.
89. RAY, R.; STINNETT, S.S. JAFFE, G. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol*, v.139, n.1, p.18-29, 2005.
90. JAFFE, G. J.; CAPRIOLI, J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*, v.137, n.1, p.156-169, 2004.
91. BRUNET, L. R. Nitric oxide in parasitic infection. *Int Immunopharmacol*. v.1, n.8, p.1457-1467, 2001.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Protocolo

Paciente n.º _____
Iniciais do paciente: _____

Título do Estudo: FUNÇÃO VISUAL EM PACIENTES PORTADORES DE NEUROESQUISTOSSOMOSE

Centro de Estudo: FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA/UFPE/HR

1. **Explicação do estudo:** Será realizado um estudo para avaliar a função visual de pacientes com diagnóstico pregresso de neuroesquistossomose em comparação a um grupo de pacientes que não tiveram neuroesquistossomose. Em todos os pacientes será realizado exame oftalmológico completo, teste de visão de cores, teste de sensibilidade ao contraste e tomografia de coerência óptica (OCT) sem custo algum aos participantes do estudo. O agendamento das consultas e exames será feito pela pesquisadora e o deslocamento dos pacientes será feito sob custeio da autora.
2. **Participação no Estudo:** Pacientes com diagnóstico prévio de neuroesquistossomose e pacientes sem passado desta doença do grupo controle.
3. **Benefícios:** Realização de um exame oftalmológico completo e exames complementares diagnósticos não invasivos que permitem avaliar a função visual de forma mais completa.
4. **Confidencialidade:** O exame será feito pela pesquisadora/autora e revisado por um pesquisador independente. O uso das informações médicas e oftalmológicas para fins científicos estará na dependência do consentimento/autorização livre e esclarecido assinado pelos participantes do estudo.
5. **Garantia de acesso:** Você terá a garantia de que, em qualquer etapa do estudo, terá acesso ao pesquisador responsável, para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Dra Laura Sabino que pode ser encontrada no endereço: Hospital das Clínicas da UFPE, Av Prof Moraes Rêgo – Departamento de pós graduação em cirurgia e pelo telefone (81) 2126 8519. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, (CEP) – Rua da Soledade 170, Boa Vista, CEP: 50070-040, fone (81) 3302-4300 ramal 296, FAX: (81) 3302-4322, email: comitedeetica.fav@hotmail.com.

Consentimento

Eu entendi a descrição do estudo e aceito livremente participar deste estudo como voluntário. Eu tive a oportunidade de perguntar ao meu entrevistador as minhas dúvidas e recebi respostas satisfatórias.

Nome (sujeito da pesquisa)

Assinatura

Data da assinatura

Nome (testemunha)

Assinatura

Data da assinatura

Nome (pesquisador) Laura Patrícia Ferreira Sabino

Assinatura

Data da assinatura.....

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Altino Ventura

Recife, 26 de agosto de 2011.

CARTA DE APROVAÇÃO CEP N.º 051/2011

Ilma. Sra.

Laura Patrícia Ferreira Sabino (Pesquisadora)

Instituição: **Fundação Altino Ventura**

Ref.: Projeto de Pesquisa

Tema: **Função visual em pacientes portadores de neuroesquistossomose.**

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou e aprovou o projeto acima mencionado, bem como a documentação constituída pelo projeto de pesquisa, ficha de encaminhamento, folha de rosto, termo de consentimento livre e esclarecido, formulário de pesquisa e planilha de custos.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Vasco Bravo Filho', is positioned above the printed name.

Vasco Bravo Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
da Fundação Altino Ventura