



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**FLÁVIA DA SILVA VILLAS-BÔAS**

**ALTERAÇÕES NEUROFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA DE CHAGAS**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador  
2018

**FLÁVIA DA SILVA VILLAS-BÔAS**

**ALTERAÇÕES NEUROFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA DE CHAGAS**

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção de Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Coorientador: Prof. Dr. João Antônio Prata Júnior

Salvador  
2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

V712a Villas-Bôas, Flávia da Silva

Alterações neurooftalmológicas na doença de chagas. - Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2018.  
125 f. il., color.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Coorientador: Prof<sup>o</sup> Dr. João Antônio Prata Junior

Tese (Doutorado) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,  
Programa de Pós-Graduação em Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana,  
2018.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiopatia. 3. Olho. 4. Nervo óptico.  
5. Neurooftalmologia. I. Correia, Luís Cláudio Lemos. II. Prata Junior, João Antônio. III. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. IV. Título.

CDU – 616.937+617.7

**FLÁVIA DA SILVA VILLAS-BÔAS**

**“ALTERAÇÕES NEUROFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA DE CHAGAS”**

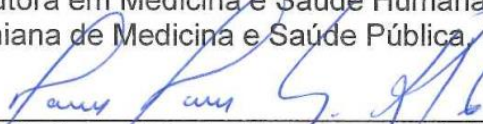
Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 23 de março de 2018.

**BANCA EXAMINADORA**



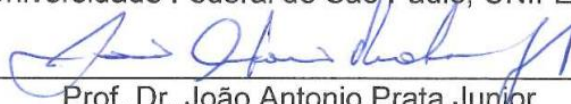
Prof. Dr.<sup>a</sup> Dayse Cury de Almeida Oliveira  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS



Prof. Dr.<sup>a</sup> Márcia Maria Noya Rabelo  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS



Prof. Dr. Daniel Meira Freitas  
Doutor em Ciências Visuais  
Pós-Doutorado em Cirurgia Oftalmológica  
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP



Prof. Dr. João Antonio Prata Junior  
Doutor em Medicina (Oftalmologia)  
Livre-docência  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM



Prof. Dr. Jorge Carlos Pessoa Rocha  
Doutor em Ciências Médicas (Oftalmologia)  
Universidade Federal da Bahia – UFBA

A João T., João F. e Luiz G., que inundam a minha vida com toda alegria e amor contidos nos olhares e sorrisos de todos os dias. Aos meus pais e irmãos, que me apoiam e são exemplos por toda a minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia, meu mestre durante a pós-graduação, cujos ensinamentos levarei para sempre comigo. Exemplo como pesquisador que inspira a mim e a diversos alunos, com seu pensamento lógico e aguçado. Os meus sinceros agradecimentos pela objetividade de suas orientações, sempre com interesse e amizade.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. João Antônio Prata Júnior, pela confiança que depositou em mim e em meu trabalho, pelo ‘olhar oftalmológico’ que enriqueceu este estudo. A simplicidade com a qual transmite o conhecimento é modelo para todos na Escola Paulista de Medicina.

Aos Professores da pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina, pelas contribuições para a minha formação como pesquisadora.

Ao Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira, pela colaboração para a realização deste estudo e pelo estímulo à formação de profissionais preparados para o ensino e desempenho da Oftalmologia.

Ao colega Alexandre Campelo Ramiro, que dividiu comigo a linha de pesquisa, as agruras e as glórias de um estudo científico, sempre com muito companheirismo. A parceria foi fundamental para o êxito deste estudo.

Aos colegas oftalmologistas Thais Martins e Wilker Malta, pelo auxílio na coleta dos dados e pela disponibilidade para realizar este trabalho.

A Dayse Cury, professora, colega e sempre amiga. Há 15 anos, através de seus estímulos comecei o estudo científico na oftalmologia. Hoje, seguimos compartilhando as alegrias e dificuldades deste caminho, que somente quem vê os olhos brilharem a cada nova descoberta pode compreender.

À Prof. Dra. Marcia Noya, que colaborou com os dados cardiológicos dos pacientes do estudo e se mostrou sempre disponível para auxiliar quando necessário.

Aos meus irmãos, Eduardo da Silva Villas-Bôas e Maria Elisa Villas-Bôas, pela revisão atenta deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Alberto Soares Melo Junior, professor e grande exemplo científico, responsável por muitos aspectos do meu crescimento e amadurecimento profissional.

Aos pacientes com doença de Chagas, por permitirem que os dados dos exames realizados por eles, ajudem a mim e a muitos outros oftalmologistas a entendermos melhor sobre esta doença.

Aos funcionários do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira e a seus parentes, que gentilmente aceitaram participar deste estudo.

Especialmente, aos componentes das bancas de qualificação e examinadora desta tese. Minha gratidão pela disponibilidade e sugestões, fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

“Toda a história da Ciência tem sido a percepção gradual de que eventos não acontecem de uma maneira arbitrária, mas que refletem uma ordem básica, que pode ou não ser divinamente inspirada”

Stephen Hawking



## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

IBOPC – Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira

HSR – Hospital São Rafael

## **EQUIPE**

Flávia da Silva Villas- Bôas, doutoranda

Alexandre Campelo Ramiro, doutorando

Marcia Maria Noya Rabelo, doutora

Thaís de Santana Machado Martins, médica residente em oftalmologia- IBOPC

Wilker Malta de Sousa, médico residente em oftalmologia- IBOPC

João Antônio Prata Júnior, coorientador

Luís Cláudio Lemos Correia, orientador

## RESUMO

**Fundamento:** A doença de Chagas é uma infecção parasitária sistêmica que afeta diversos órgãos, inclusive o olho, e pode evoluir com alterações neuroftalmológicas na fase crônica da doença. No entanto, nenhum estudo foi realizado, até o momento, para esclarecer os padrões e características das alterações neuroftalmológicas a fim de oferecer possibilidades de prevenção e desenvolvimento de terapias precoces. **Objetivos:** (1) explorar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações neuroftalmológicas; (2) testar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a redução da pressão intraocular; (3) explorar potenciais causas cardiovasculares para alterações neuroftalmológicas em pacientes chagásicos. **Metodologia:** estudo observacional, de corte transversal, incluindo pacientes encaminhados do ambulatório de Chagas e Insuficiência Cardíaca do Hospital São Rafael, no período de junho de 2014 a junho de 2016, com doença de Chagas confirmada por dois testes sorológicos positivos. Pacientes controles, pareados por sexo e idade, foram recrutados a partir dos funcionários do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira, onde o estudo foi realizado. Os pacientes foram submetidos a exames oftalmológicos, incluindo medida da acuidade visual, refração, medida da pressão intraocular, avaliação estrutural e funcional do nervo óptico e camada de fibras nervosas por meio de retinografia, tomografia de coerência óptica e perimetria automatizada padrão. **Resultados:** foram avaliados 41 indivíduos portadores da doença de Chagas e 41 controles, sendo 26 (63%) do sexo feminino, com média de idade de  $59 \pm 8$  anos em ambos os grupos ( $p = 0,96$ ). Dentre os pacientes chagásicos, 15 (37%) apresentavam a forma cardíaca com disfunção do ventrículo esquerdo; 14 (34%), forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo e 12 (29%), forma indeterminada. Em relação ao *Objetivo 1*, foram observadas alterações neuroftalmológicas em 24 pacientes (58,5%) do grupo chagásico e 07 (17%) do grupo controle ( $p \leq 0,01$ ). Foram vistas alterações do nervo óptico sugestivas de glaucoma, afinamento localizado da rima neural, hemorragia peripapilar, palidez do nervo óptico, defeito da camada de fibras nervosas localizado e redução da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar. Observou-se que a prevalência das alterações neuroftalmológicas não mostrou diferença entre os pacientes chagásicos com e sem disfunção ventricular ( $n = 15$  e  $n = 26$ , respectivamente;  $p = 0,13$ ). Porém, a comparação dos chagásicos ( $n = 13$ ) sem disfunção ventricular com os controles ( $n = 41$ ) mostrou diferença significativa ( $p = 0,005$ ). O exame de tomografia de coerência óptica mostrou diminuição da espessura global da camada de fibras nervosas ( $89 \pm 9,7 \mu\text{m}$ ) e da espessura da camada de fibras nervosas inferior ( $113 \pm 17,4 \mu\text{m}$ ) nos pacientes chagásicos. Nos controles, esses valores foram de  $94 \pm 10,9 \mu\text{m}$  com  $p = 0,03$  e  $121 \pm 19,7 \mu\text{m}$  com  $p = 0,03$ , respectivamente. No *Objetivo 2*, não foi observada diferença na pressão intraocular entre os grupos chagásico e controle (médias  $14,5 \pm 4 \text{ mmHg}$  e  $14 \pm 4 \text{ mmHg}$ , respectivamente,  $p = 0,53$ ). Na avaliação do *Objetivo 3*, não foram observadas diferenças nos padrões cardiovasculares dos pacientes chagásicos com e sem alterações neuroftalmológicas. **Conclusões:** Os pacientes com doença de Chagas tiveram maior prevalência de alterações neuroftalmológicas do que os controles sem a doença. A pressão intraocular não influenciou os achados descritos, uma vez que foi semelhante entre os grupos. A comparação da estrutura e função cardíacas dos pacientes chagásicos que tiveram alterações neuroftalmológicas com os que não tiveram, sugeriu uma influência da doença de Chagas independente da cardiopatia apresentada.

**Palavras-Chave:** Doença de Chagas. Cardiopatia. Olho. Nervo óptico. Neuroftalmologia.

## ABSTRACT

**Background:** Chagas' disease is a systemic parasitic infection which affects several organs, including the eye and may evolve with neurophthalmological changes in the chronic phase of the disease. However, no study has been conducted so far to clarify the patterns and characteristics of these alterations in order to offer possibilities for prevention and development of early therapies. **Objectives:** (1) To explore the hypothesis that Chagas' disease predisposes to neurophthalmological changes (2) To test the hypothesis that Chagas' disease predisposes the reduction of intraocular pressure (3) To explore potential cardiovascular causes for neurophthalmological changes in chagasic patients. **Methodology:** cross-sectional observational study, including patients referred from the São Rafael Hospital Chagas and Heart failure outpatient clinic, from June 2014 to June 2016, with Chagas disease confirmed by two positive serological tests. Patients matched controls by sex and age were recruited from the employees of the Brazilian Institute of Ophthalmology and Prevention of Blindness, where the study was performed. The patients were submitted to ophthalmologic examinations, including visual acuity measurement, refraction, intraocular pressure measurement, optic nerve and nerve fiber layer structural and function evaluation through retinography, optical coherence tomography and standard automated perimetry. **Results:** 41 subjects with Chagas' disease and 41 controls were evaluated. 26 (63%) were female with mean age of  $59 \pm 8$  years in both groups ( $p = 0.96$ ). Among the chagasic patients, 15 (37%) presented the cardiac form with dysfunction of the left ventricle, 14 (34%) the cardiac form without left ventricular dysfunction and 12 (29%) the indeterminate form. Regarding Objective 1, neurophthalmological alterations were observed in 24 patients (58.5%) of the chagasic group and in 07 (17%) of the controls ( $p \leq 0.01$ ). Among these, alterations of the optic nerve suggestive of glaucoma, localized thinning of neural rhyme, peripapillary haemorrhage, optic nerve pallor, localized retinal nerve fiber layer defect and decrease of the peripapillary retinal nerve fiber layer thicknesss were seen. It was observed that the prevalence of neurophthalmological alterations showed no difference between chagasic patients with and without ventricular dysfunction ( $n=15$  and  $n=26$ , respectively;  $p = 0.13$ ). However, the comparison of chagasic patients ( $n = 13$ ) without ventricular dysfunction with controls ( $n = 41$ ) showed a significant difference ( $p = 0.005$ ). Optical coherence tomography showed a decrease in the overall thickness of the retinal nerve fiber layer ( $89 \pm 9.7 \mu\text{m}$ ) and the thickness of the inferior retinal nerve fiber layer ( $113 \pm 17.4 \mu\text{m}$ ) in chagasic patients. In controls, these values were  $94 \pm 10.9 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$  and  $121 \pm 19.7 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$ , respectively. In Objective 2, no difference in intraocular pressure was observed between the chagasic and control groups (averages  $14.5 \pm 4 \text{ mmHg}$  and  $14 \pm 4 \text{ mmHg}$ , respectively,  $p = 0.53$ ). In the evaluation of Objective 3, no differences were observed in the cardiovascular patterns of chagasic patients with or without neurophthalmological changes. **Conclusions:** Patients with Chagas' disease had a higher prevalence of neurophthalmological changes than controls without disease. Intraocular pressure did not influence the findings described, since it was similar between the groups. The comparison of the cardiac structure and function between chagasic patients who had neurophthalmologic alterations with those who did not, suggested an influence of Chagas disease independent of the presented cardiopathy.

**Key words:** Chagas disease. Cardiopathy. Eye. Optic nerve. Neurophthalmology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - A- Retinografia de fundo de olho normal. B- Representação esquemática demonstrando o nervo óptico (linha oval externa), camada de fibras nervosas (em todo o fundo de olho), rima neural (tecido compreendido entre a escavação e a margem do disco), escavação papilar (linha oval interna) e relação escavação/disco vertical (linha vermelha/linha preta)...	22
<b>Figura 2</b> - Neurorretinite decorrente da doença da arranhadura do gato. Observam-se exsudatos retinianos formando estrela macular e edema do disco óptico, com borramento das margens do disco (seta).....	23
<b>Figura 3</b> - Papiledema devido a meningite. Observa-se borramento das margens do disco, com hemorragia peripapilar.....	24
<b>Figura 4</b> - Escavação papilar aumentada.....	26
<b>Figura 5</b> - Defeito localizado inferior na camada de fibras nervosas (setas).....	26
<b>Figura 6</b> - Afinamento inferior da rima neural (seta).....	27
<b>Figura 7</b> - Hemorragia peripapilar (seta).....	27
<b>Figura 8</b> - Atrofia do nervo óptico, na figura B. As figuras mostram os dois olhos do mesmo paciente, sendo que o nervo da figura A encontra-se normal.....	30
<b>Figura 9</b> - Exame de Biomicroscopia de polo posterior em lâmpada de fenda.....	31
<b>Figura 10</b> - Impresso do exame de Tomografia de Coerência Óptica com a análise do nervo óptico e da camada de fibras nervosas peripapilar, no parâmetro “Cubo de dados do disco óptico 200 x 200”. A-Mapa de espessura da camada de fibras nervosas, B-Parâmetros-chave, C-Mapa de desvio da camada de fibras nervosas, D-Perfil de espessura neuro-retiniana, E- Gráfico de perfil TSNIT (temporal- superior- nasal- inferior- temporal), F-Gráfico de quadrantes da camada de fibras nervosas e espessura média em horas do relógio. ....	33
<b>Figura 11</b> - Impresso do exame de campo visual computadorizado, estratégia SITA (Algoritmo limiar interativo sueco), 24 graus centrais. A- Perdas de fixação, B- Respostas falso-positivas, C- Respostas falso-negativas, D- Desvio médio E- Desvio-padrão do modelo e F- Teste de hemicampo do glaucoma. ....	37
<b>Figura 12</b> - Escavação aumentada sugestiva de glaucoma paciente chagásico.....	63
<b>Figura 13</b> - Hemorragia peripapilar em paciente chagásico (seta).....	64
<b>Figura 14</b> - Defeitos localizados na camada de fibras nervosas da retina em dois pacientes chagásicos (setas).....	65
<b>Figura 15</b> - A- Retinografia 45 graus mostra palidez temporal localizada em ambos os nervos ópticos com defeito correspondente da camada de fibras nervosas B-Tomografia de coerência óptica mostrando defeito temporal da camada de fibras nervosas (setas) C- Retinografia 30 graus mostra palidez do nervo óptico com mais detalhes (setas).....	66
<b>Gráfico 1</b> - Distribuição dos indivíduos chagásicos de acordo com a forma clínica.....	61

<b>Gráfico 2</b> - Número de pacientes diagnosticados com alterações neuroftalmológicas, pelos métodos de exame: retinografia associada ao campo visual e tomografia de coerência óptica, no grupo total e nos grupos controle e chagásico, separadamente .....	69
<b>Gráfico 3</b> - Comparação entre as formas clínicas dos pacientes que apresentaram alterações neuroftalmológicas .....	70
<b>Gráfico 4</b> - Comparação das médias da pressão intraocular entre os chagásicos e os controles .....	71
<b>Quadro 1</b> - Operacionalização das variáveis .....	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características clínicas e demográficas .....	60
<b>Tabela 2</b> - Medicções usadas .....	61
<b>Tabela 3</b> - Parâmetros cardiológicos dos pacientes com doença de Chagas obtidos por Ressonância Magnética Cardíaca .....	62
<b>Tabela 4</b> - Resultados do exame oftalmológico.....	63
<b>Tabela 5</b> - Resultados discriminados dos parâmetros definidores das alterações neuroftalmológicas .....	67
<b>Tabela 6</b> - Resultados da tomografia de coerência óptica do nervo óptico e da camada de fibras nervosas .....	68
<b>Tabela 7</b> - Comparação das médias dos parâmetros cardiológicos obtidos por Ressonância magnética cardíaca nos pacientes com doença de Chagas que apresentaram alterações neuroftalmológicas .....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>CFN</b>	Camada de fibras nervosas
<b>Cols.</b>	Colaboradores
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico – do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>GHT</b>	Teste do Hemicampo de Glaucoma – do inglês, <i>Glaucoma hemifield test</i>
<b>IBOPC</b>	Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira
<b>ICC</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>MD</b>	Desvio médio – do inglês, <i>Mean deviation</i>
<b>N</b>	Número de participantes
<b>OCT</b>	Tomografia de Coerência Óptica – do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAM</b>	Pressão arterial média
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polymerase – do inglês, <i>Polymerase chain reaction</i>
<b>PIO</b>	Pressão intraocular
<b>PPO</b>	Pressão de perfusão ocular
<b>PSD</b>	Desvio padrão do modelo – do inglês <i>Pattern standard deviation</i>
<b>RMC</b>	Ressonância magnética cardíaca



<b>SITA</b>	Algoritmo limiar interativo sueco – do inglês, <i>Swedish interactive threshold perimetry</i>
<b>SUS</b>	Sistema único de saúde
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b><i>T. Cruzi</i></b>	<i>Trypanosoma Cruzi</i>
<b>TE</b>	Tempo de eco
<b>TR</b>	Tempo de repetição
<b>TSNIT</b>	Temporal-superior-nasal-inferior-temporal

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

<b>%</b>	Por cento
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>Hz</b>	Hertz
<b>µm</b>	Micrômetros
<b>mm<sup>2</sup></b>	Milímetros quadrados
<b>mm<sup>3</sup></b>	Milímetros cúbicos
<b>h</b>	Hora
<b>ms</b>	Milissegundos
<b>kHz</b>	Quilohertz
<b>mm</b>	Milímetros
<b>cm</b>	Centímetros
<b>mmol/Kg</b>	Milimol por quilo
<b>NEX</b>	Número de excitações
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>D</b>	Dioptria
<b>dB</b>	Decibel
<b>ml</b>	Mililitros

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	22
<b>2.1</b>	<b>Avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas</b> .....	22
<b>2.2</b>	<b>Doença de Chagas: revisão do conhecimento básico relacionado à doença</b> .....	39
<b>2.3</b>	<b>Repercussões oculares da doença de Chagas: revisão dos conhecimentos atuais</b> .....	42
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
<b>3.1</b>	<b>Objetivo primário</b> .....	45
<b>3.2</b>	<b>Objetivos secundários</b> .....	45
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	46
<b>4.1</b>	<b>Desenho do Estudo</b> .....	46
<b>4.2</b>	<b>Local do Estudo</b> .....	46
<b>4.3</b>	<b>Casuística</b> .....	46
4.3.1	População-alvo .....	46
4.3.2	População-acessível.....	46
4.3.3	Seleção da População .....	46
4.3.3.1	<i>Critérios de Inclusão</i> .....	47
4.3.3.1.1	Para o grupo com doença de Chagas .....	47
4.3.3.1.2	Para o grupo controle.....	47
4.3.3.2	<i>Critérios de Exclusão</i> .....	48
4.3.3.2.1	Para o grupo com doença de Chagas .....	48
4.3.3.2.2	Para ambos os grupos .....	48
4.3.3.3	<i>Classificação das formas da doença de Chagas</i> .....	48
4.3.3.4	<i>Ressonância Magnética Cardíaca nos pacientes chagásicos</i> .....	48
<b>4.4</b>	<b>Protocolo de Coleta de Dados</b> .....	49
<b>4.5</b>	<b>Variáveis aferidas</b> .....	52
<b>4.6</b>	<b>Desfechos avaliados</b> .....	53
4.6.1	Desfecho primário: “Presença de alterações neuroftalmológicas”.....	53
4.6.2	Desfechos secundários.....	53
<b>4.7</b>	<b>Hipótese Estatística</b> .....	53
4.7.1	Para o objetivo principal.....	53
4.7.2	Para os objetivos secundários .....	54
<b>4.8</b>	<b>Operacionalização das variáveis</b> .....	54
<b>4.9</b>	<b>Cálculo do Poder da Amostra</b> .....	57
<b>4.10</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	57
<b>4.11</b>	<b>Aspectos Éticos</b> .....	58
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	60
<b>5.1</b>	<b>Características clínicas e demográficas</b> .....	60
<b>5.2</b>	<b>Características relacionadas à doença cardiovascular em chagásicos</b> .....	61
<b>5.3</b>	<b>Resultados do exame oftalmológico</b> .....	62
<b>5.4</b>	<b>Desfecho Primário</b> .....	68

5.4.1	Presença de Alterações Neuroftalmológicas .....	68
<b>5.5</b>	<b>Desfechos secundários</b> .....	<b>70</b>
5.5.1	Comparação entre os valores de pressão intraocular nos grupos caso e controle .....	70
5.5.2	Comparação dos parâmetros cardiológicos obtidos por ressonância magnética cardíaca nos pacientes chagásicos em relação ao desfecho primário .....	71
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>84</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>85</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>95</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>125</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Alterações neurooftalmológicas podem ser definidas como modificações no sistema nervoso ocular, o qual é representado, no segmento posterior do olho, pelo nervo óptico e pela camada de fibras nervosas da retina<sup>(1)</sup>. As alterações no nervo óptico e camada de fibras nervosas da retina podem ocorrer como consequências de diversas doenças oculares e sistêmicas e se manifestam como defeitos localizados ou difusos na camada de fibras nervosas, neuropatias, papiledema, dentre outras formas que podem levar à atrofia do nervo óptico, com grande prejuízo à qualidade de vida dos indivíduos envolvidos<sup>(2,3)</sup>.

Os axônios das células da retina neural traduzem a informação visual em impulsos nervosos, que chegam ao cérebro através do nervo óptico. Sabe-se que o dano às fibras nervosas da retina está relacionado à diminuição da qualidade ou da quantidade de visão e a perdas na extensão do campo visual<sup>(4)</sup>. Para melhor diferenciar as alterações neurooftalmológicas encontradas e definir o tipo de tratamento e acompanhamento mais adequado, é importante considerar a forma de desenvolvimento da diminuição visual, o exame clínico-oftalmológico e exames complementares, como retinografia, campo visual e tomografia de coerência óptica<sup>(1,5)</sup>.

A doença de Chagas é uma infecção parasitária sistêmica que afeta cerca de oito milhões de pessoas na América Latina, sendo um milhão e novecentas mil apenas no Brasil<sup>(6,7)</sup>. Na Bahia, pesquisas sobre o tema apresentam grande relevância devido à alta prevalência e morbidade dessa doença na população, ainda nos dias atuais<sup>(8)</sup>. Apesar desses fatores, poucos estudos foram desenvolvidos para avaliar a doença do ponto de vista oftalmológico.

Por ser uma doença sistêmica, com acometimento de diversos órgãos, inclusive do olho, a doença de Chagas pode evoluir com lesões neurooftalmológicas na fase aguda ou crônica<sup>(9)</sup>. Estima-se que a associação da doença de Chagas com mediadores inflamatórios, com disfunção cardiovascular e com disfunções do sistema nervoso autônomo<sup>(6)</sup> possa estar relacionada ao desenvolvimento de alterações no nervo óptico e na camada de fibras nervosas da retina.

A reação inflamatória decorrente da infecção pelo *T. Cruzi* (*Trypanosoma cruzi*) foi identificada como possível causadora de diversas alterações oculares na fase aguda da doença, como edema papilar, hemorragia retiniana, uveíte posterior, iridociclite e glaucoma<sup>(10)</sup>. Entretanto, até os conhecimentos recentes, não foram encontrados, na literatura, estudos que avaliem a

prevalência e repercussão dessas manifestações, a longo prazo, no nervo óptico e na camada de fibras nervosas de pacientes chagásicos.

Com relação às disfunções cardiovasculares, os estudos têm demonstrado que a redução da perfusão sanguínea na cabeça do nervo óptico está associada a diversas neuropatias ópticas, inclusive o glaucoma<sup>(11-15)</sup>. A miocardiopatia chagásica é uma causa de insuficiência cardíaca grave, ainda frequente no Brasil<sup>(6)</sup>. Pacientes com insuficiência cardíaca, inclusive a de origem chagásica, mostraram maior prevalência de lesões glaucomatosas do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, tendo sido observadas velocidades diastólicas mais baixas e índice de resistência mais alto na artéria oftálmica desses pacientes<sup>(16)</sup>. Além desses fatores, a relação da doença de Chagas com o aumento de marcadores inflamatórios associados a vasoespasmos e a alterações endoteliais, como as endotelinas<sup>(17)</sup>, pode levar ao desenvolvimento de lesões do nervo óptico<sup>(18,19)</sup>.

Disfunções do sistema nervoso autônomo, características da doença de Chagas, estão associadas a alterações digestivas e cardíacas graves, amplamente pesquisadas<sup>(8,20)</sup>. No olho, mudanças no funcionamento pupilar e na variação da pressão intraocular nos chagásicos foram atribuídas às disfunções autonômicas<sup>(21,22)</sup>. Entretanto, embora as interferências no funcionamento do sistema nervoso autônomo tenham sido associadas a alterações neurooftalmológicas importantes em outras patologias<sup>(23)</sup>, na doença de Chagas, essa influência ainda carece de investigações.

Dessa forma, este estudo teve por objetivo explorar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações neurooftalmológicas, por meio da comparação de pacientes chagásicos com controles pareados.

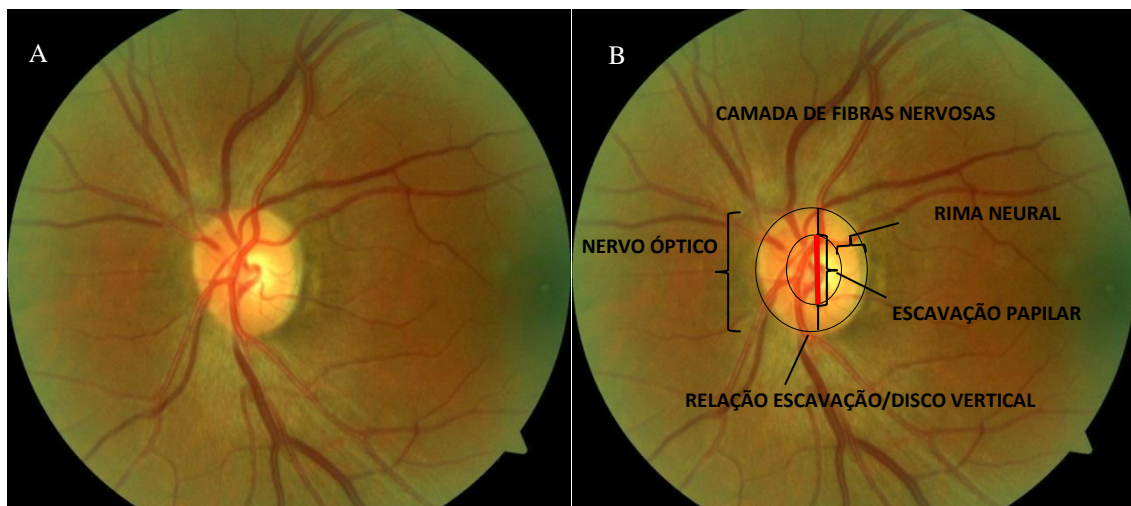
Uma das principais limitações dos estudos anteriores que avaliaram o fundo de olho na doença de Chagas foi a falta de instrumentos que possibilitassem a detecção mais específica das alterações e fornecessem dados objetivos aos resultados<sup>(24)</sup>. Com o desenvolvimento de novas tecnologias que viabilizaram a maior democratização dos registros oftalmológicos, abriram-se perspectivas de estudos mais aprofundados sobre o tema.

Diante disso, o presente estudo utilizou, além da avaliação clínica dos pacientes, exames como retinografia, tomografia de coerência óptica e campo visual computadorizado, a fim de realizar investigações mais acuradas sobre as alterações neuroftalmológicas na doença de Chagas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas

O nervo óptico é composto por fibras nervosas que se originam da camada de células ganglionares da retina e convergem para o trato óptico, provenientes de todo o fundo de olho<sup>(2)</sup>. A porção central do nervo óptico, usualmente, contém uma depressão, denominada escavação, que é uma área de palidez, a qual representa uma ausência parcial ou completa de axônios, com exposição da lâmina crivosa<sup>(25)</sup>. A relação entre o diâmetro do disco óptico e da escavação papilar é fundamental para a identificação e acompanhamento das alterações neurais, especialmente o glaucoma<sup>(25)</sup>. O tecido entre a escavação e a margem do nervo óptico é definido como a rima neural. Vasos sanguíneos retinianos emergem pela porção nasal da escavação antes de atravessar a rima neural para a retina (Figura 1)<sup>(25)</sup>.



**Figura 1** - A- Retinografia de fundo de olho normal. B- Representação esquemática demonstrando o nervo óptico (linha oval externa), camada de fibras nervosas (em todo o fundo de olho), rima neural (tecido compreendido entre a escavação e a margem do disco), escavação papilar (linha oval interna) e relação escavação/disco vertical (linha vermelha/linha preta).

O nervo óptico pode ser afetado por uma grande diversidade de doenças, as quais se manifestam como neurites, papiledema e neuropatias diversas<sup>(2)</sup>. Dentre essas, destacam-se a neuropatia óptica isquêmica, que é causada pelo sofrimento isquêmico do nervo óptico, e a neuropatia glaucomatosa que configura a maior causa de cegueira irreversível no mundo<sup>(2)</sup>. Secundária às doenças que o acometem, pode ocorrer a atrofia do nervo óptico, a qual pode ser difusa ou localizada e se apresenta como uma palidez intensa da parte visível do nervo<sup>(2,3)</sup>.



Utiliza-se o termo neurite óptica para denominar doenças inflamatórias do nervo óptico que constituem um grupo heterogêneo de afecções caracterizadas por inflamação, infecção ou desmielinização do nervo óptico e de suas bainhas<sup>(2,26)</sup>. A designação engloba, portanto, condições desmielinizantes, imunomediadas, infecções idiopáticas, decorrentes de infecções dos tecidos vizinhos (seios paranasais, cérebro, meninges e órbita), inflamações granulomatosas e infecções por extensão da retina<sup>(2,26)</sup>. As características gerais das neurites incluem perda da visão geralmente unilateral, que progride rapidamente em horas ou dias e quase sempre vem acompanhada de dolorimento do globo ocular ou região periocular à movimentação ocular. Estas queixas podem preceder ou coincidir com a perda visual<sup>(2)</sup>. Ao exame, a função visual pode estar reduzida em todo o campo, mas existe um predomínio na região dos 20 graus centrais, levando à diminuição da acuidade visual, do senso cromático e da sensibilidade ao contraste<sup>(1)</sup>. As alterações campimétricas incluem escotomas centrais, cecocentrais, defeitos em feixes de fibras e constrictões generalizadas<sup>(1)</sup>. O exame de fundo de olho pode ser inicialmente normal – quando a neurite é retrobulbar – ou apresentar edema, em caso de papilite<sup>(2,26)</sup>. Exsudatos retinianos podem ocorrer em pacientes com neurorretinite (Figura 2)<sup>(2)</sup>. Após algumas semanas, o edema de papila tende a se resolver espontaneamente, geralmente acompanhado por perda da camada de fibras nervosas e por palidez da papila<sup>(2,26)</sup>.

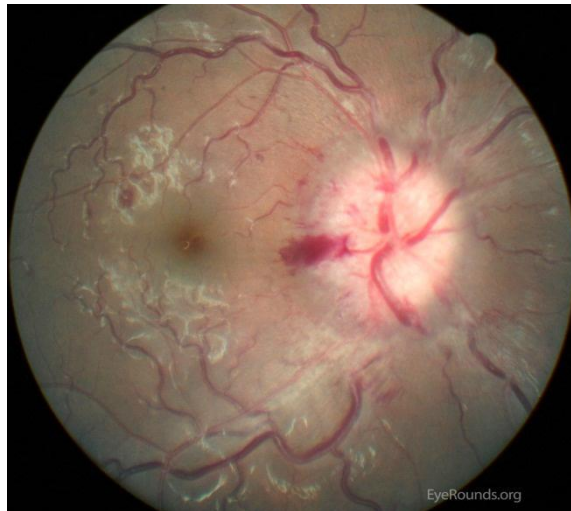


**Figura 2** - Neurorretinite decorrente da doença da arranhadura do gato. Observam-se exsudatos retinianos formando estrela macular e edema do disco óptico, com borramento das margens do disco (seta).

Fonte: Gan JJ, Mandell AM, Otis JA. Suspecting Optic Neuritis Diagnosing. Arch neurol. 2011<sup>(27)</sup>

O papiledema é definido, do ponto de vista clínico, como edema de disco óptico que na maior parte das vezes, está associado à hipertensão intracraniana<sup>(2)</sup>. Esta elevação pressórica é transmitida através do espaço subaracnóideo até as margens do nervo óptico, ocasionando o

chamado “borramento” e a sobrelevação da papila, tipicamente observados no exame fundoscópico (Figura 3)<sup>(1,2)</sup>. Quase sempre bilateral, o papiledema é um quadro agudo que ocorre ao longo de dias ou semanas. Alguns pacientes podem ser assintomáticos porém cefaleia, escurecimento transitório da visão e, por fim, diminuição da acuidade visual podem ocorrer. O campo visual mostra, inicialmente, um aumento da mancha cega (local de implantação do nervo óptico, onde, fisiologicamente, não há respostas aos estímulos visuais), porém, à medida que o papiledema torna-se crônico, progride para uma depressão difusa do campo visual<sup>(2)</sup>.



**Figura 3** - Papiledema devido a meningite. Observa-se borramento das margens do disco, com hemorragia peripapilar

Fonte: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/papilledema-secondary-to-meningitis/index.htm><sup>(28)</sup>

As neuropatias ópticas isquêmicas anteriores podem ser do tipo arteríticas – quando relacionadas com a arterite de células gigantes – ou não arteríticas – quando parecem estar relacionadas à insuficiência vascular da circulação ciliar posterior, afetando diretamente a porção distal do nervo óptico<sup>(1)</sup>. As neuropatias ópticas isquêmicas anteriores não arteríticas estão relacionadas aos seguintes fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, hipercolesterolemia, fatores de risco vasculares como em doenças hematológicas e situações de perda de sangue agudas (como em pós-cirurgias ou hipotensão severa)<sup>(29)</sup>. Os pacientes se apresentam com perda visual rápida (aguda ou progressiva, sendo esta última, um a cada quatro casos), indolor e unilateral<sup>(29)</sup>. Um dos sinais essenciais neste quadro é o edema do disco, setorial ou difuso, associado a hemorragias peripapilares (em 70% dos casos) e a defeitos pupilares<sup>(2)</sup>. Em cerca de quatro a seis semanas, o nervo óptico evolui para atrofia total ou setorizada, sem aumento da escavação papilar<sup>(2)</sup>. A combinação de defeitos altitudinais inferiores com defeitos nasais inferiores é o aspecto campimétrico mais prevalente<sup>(2)</sup>.

A neuropatia óptica glaucomatosa ou, simplesmente, glaucoma, é uma neuropatia óptica progressiva que se apresenta com alterações na aparência da cabeça do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina, bem como perda de campo visual<sup>(4)</sup>. O glaucoma representa a maior causa de cegueira irreversível no mundo<sup>(3)</sup>. No sul do Brasil, a literatura mostra uma prevalência de glaucoma de 3,4%<sup>(30)</sup>. Em um grande estudo populacional realizado em Barbados, o diagnóstico de glaucoma foi feito a partir de exames de campo visual e da análise do nervo óptico e, após excluir outras patologias, a prevalência de glaucoma foi de 7% nos negros, 3,3% nas raças miscigenadas e 0,8% nos brancos<sup>(31)</sup>. Em metanálise conduzida nos Estados Unidos da América, a prevalência estimada do glaucoma primário de ângulo aberto foi de 1,86% na população acima de quarenta anos, com aproximadamente 2,2 milhões de indivíduos afetados<sup>(32)</sup>. Após estratificação por raça, a prevalência da doença em negros foi três vezes superior à encontrada em brancos, com a prevalência em hispânicos situando-se em nível intermediário<sup>(32)</sup>. Sabe-se também que a prevalência de glaucoma aumenta com a idade<sup>(33)</sup>. Os resultados de uma extensa pesquisa realizada em Baltimore, nos Estados Unidos da América, mostraram um aumento na prevalência de glaucoma em negros, de 1,23% entre indivíduos de 40 a 49 anos de idade, para 11,26% em indivíduos com mais de 80 anos<sup>(33)</sup>. É importante salientar que estimativas diferentes podem advir do emprego de diferentes definições para o glaucoma. Estudo que avaliou a variação na prevalência de glaucoma, decorrente de diversidade na definição da doença, mostrou uma variação de até dez vezes na prevalência de glaucoma em uma mesma população, a depender da definição da doença empregada<sup>(34)</sup>.

O diagnóstico do glaucoma representa um desafio para o profissional de saúde. O caráter insidioso da doença, a qual somente apresenta sintomas tardiamente, frequentemente resulta em atraso considerável em sua detecção e início do tratamento<sup>(35)</sup>. Mesmo em países desenvolvidos, estima-se que, pelo menos, 50% dos pacientes portadores de glaucoma desconhecem que têm a doença<sup>(36,37)</sup> e este número aparenta ser bem maior nos países em desenvolvimento<sup>(38,39)</sup>. Em estudo populacional realizado na África do Sul, foi observado que, de todos os indivíduos com glaucoma avaliados, 58% estavam cegos de, ao menos, um olho, no momento do exame. Além desse fato, apenas 13% dos indivíduos identificados com a doença haviam sido diagnosticados antes do estudo<sup>(38)</sup>.

No glaucoma, à medida que os axônios das células ganglionares da retina são perdidos, ocorrem alterações na rima neural, com aumento da escavação do nervo óptico (Figura 4) e defeitos na camada de fibras nervosas<sup>(4)</sup>. Quando localizados, os defeitos na camada de fibras nervosas

aparecem como uma faixa escura, a qual se estende e se alarga a partir do disco óptico, com um formato arqueado, sendo mais conhecida como sinal de *Hoyt* (Figura 5). Frequentemente, a referida manifestação se associa ao aparecimento de defeitos no campo visual <sup>(4)</sup>. Além do aumento da escavação papilar e do sinal de *Hoyt*, outros sinais descritos na literatura também são de grande importância, como a assimetria da escavação entre os dois olhos, a presença de afinamento localizado da rima neural (Figura 6), fosseta adquirida e hemorragia peripapilar em “chama de vela” (Figura 7)<sup>(4)</sup>.



**Figura 4** - Escavação papilar aumentada  
Fonte: Pesquisa direta



**Figura 5** - Defeito localizado inferior na camada de fibras nervosas (setas)  
Fonte: Pesquisa direta



**Figura 6** - Afinamento inferior da rima neural (seta)  
Fonte: Pesquisa direta



**Figura 7** - Hemorragia peripapilar (seta)  
Fonte: Pesquisa direta

A base fisiopatológica do glaucoma primário de ângulo aberto e os fatores que contribuem para a sua progressão ainda não são totalmente esclarecidos<sup>(3)</sup>. A elevação da pressão intraocular é o fator de risco mais importante e sua redução é, atualmente, o único tratamento baseado em evidências científicas<sup>(4)</sup>. Em olhos normais, a pressão intraocular é determinada, basicamente,

por três fatores: taxa de produção do humor aquoso pelo corpo ciliar, resistência oferecida à drenagem do humor aquoso e nível da pressão venosa episcleral<sup>(25)</sup>. O humor aquoso é produzido pelos processos ciliares, e preenche a câmara anterior do olho. Seu escoamento é feito, fundamentalmente, por duas vias: a via convencional – que é responsável por 70 a 90% do escoamento do humor aquoso através da malha trabecular, e a via úveo escleral – em que o fluido deixa o olho através das fibras do músculo ciliar para atingir os espaços supra ciliar e supra coroidal<sup>(25)</sup>. A gonioscopia é o exame que se destina a avaliar as estruturas do seio camerular, local onde ocorre o escoamento do humor aquoso<sup>(25)</sup>. Quando o seio camerular está estreito ou mesmo fechado devido à posição da íris, pode haver o aumento da pressão intraocular e o desenvolvimento do glaucoma de ângulo fechado<sup>(40)</sup>.

O valor normal da pressão intraocular na população geral obedece a uma distribuição normal com leve desvio para direita e média de 15,5mmHg<sup>(25)</sup>. Antes da década de 60, uma pressão intraocular superior a 20,5 mmHg (dois desvios padrão de 2,5 acima da média) era suficiente para diagnosticar o glaucoma<sup>(25)</sup>. Entretanto, embora o nível da pressão intraocular seja um dos fatores de risco mais consistentes para a presença de glaucoma, a tonometria (medida da pressão intraocular), como método diagnóstico isolado, apresenta várias limitações. Diversos estudos populacionais têm documentado a presença de dano glaucomatoso característico ao nervo óptico e ao campo visual na ausência de pressão intraocular elevada<sup>(33,41,42)</sup>. Com base nos resultados do Projecto VER, realizado no Arizona, e em outro grande estudo populacional desenvolvido em Los Angeles, ambos nos Estados Unidos da América, é possível concluir que campanhas de rastreamento de glaucoma que utilizem pressão intraocular acima de 22 mmHg como critério de diagnóstico deixariam de identificar aproximadamente 80% dos casos da doença<sup>(42,43)</sup>. Além disso, diversos indivíduos com pressão intraocular estatisticamente elevada não desenvolvem glaucoma, mesmo quando seguidos por um longo período<sup>(14)</sup>. No Estudo de Tratamento de Hipertensão Ocular, apenas 9,5% dos hipertensos oculares acompanhados sem tratamento desenvolveram glaucoma ao longo de cinco anos de seguimento<sup>(14)</sup>. Entre os fatores significativamente associados com a conversão para glaucoma, foram identificados: idade, pressão intraocular elevada, espessura corneana fina, valores aumentados da relação escavação/disco e do índice de desvio padrão médio do campo visual<sup>(14)</sup>.

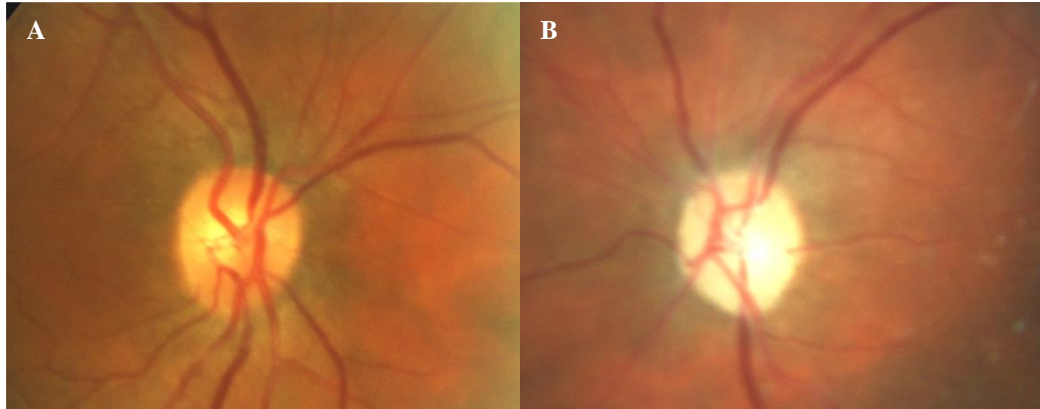
Além da pressão ocular, vários estudos têm demonstrado que a redução da perfusão sanguínea na cabeça do nervo óptico está intimamente associada ao desenvolvimento ou agravamento do glaucoma de ângulo aberto<sup>(11-15,44)</sup>. Um grande estudo populacional realizado em Barbados

encontrou maior incidência de glaucoma em pacientes com menor pressão arterial sistólica e baixa pressão de perfusão ocular<sup>(12)</sup>. Estudos também mostraram que grandes flutuações na pressão arterial durante a noite geram um maior risco de progressão de glaucoma<sup>(13,44)</sup>. No Estudo de Tratamento da Hipertensão Ocular, história prévia de doença cardíaca foi um fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma<sup>(14)</sup>. Uma evidência adicional sugerindo a importância do fluxo sanguíneo na patogênese do glaucoma vem a partir de relatos de alterações do nervo óptico e de danos no campo visual simulando glaucoma, secundários a choque hemodinâmico transitório<sup>(15)</sup>.

A teoria vascular para o mecanismo do glaucoma considera a doença como uma neuropatia óptica secundária a uma perfusão sanguínea insuficiente<sup>(11)</sup>. A baixa perfusão pode decorrer do aumento da pressão intraocular ou de outros fatores de risco que levem a uma redução no fluxo sanguíneo ocular<sup>(11)</sup>, entre eles a insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca é uma condição grave, em que uma anormalidade na função cardíaca é responsável pela incapacidade do coração em bombear o sangue a uma taxa correspondente às exigências teciduais<sup>(45)</sup>. Um recente estudo com Doppler colorido mostrou velocidades reduzidas do fluxo sanguíneo e um aumento do índice de resistência na artéria oftálmica em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>(46)</sup>. O papel da insuficiência cardíaca na redução do fluxo sanguíneo ocular e sua participação no desenvolvimento do glaucoma ainda não foram completamente estabelecidos, porém o baixo débito cardíaco, a diminuição da pressão arterial sistêmica e a baixa pressão de perfusão ocular são possíveis causas<sup>(16)</sup>.

A atrofia óptica é o resultado final de doenças ou lesões no nervo óptico, caracterizadas por perda dos axônios das células ganglionares da retina<sup>(1,2)</sup>. Ao exame, observam-se: acuidade visual muito diminuída ou perda total da mesma, reflexos pupilares com midríase de intensidade variável e reflexo fotomotor lento e incompleto, chegando a ser totalmente abolido em formas avançadas de atrofia<sup>(2)</sup>. A atrofia óptica pode estar associada a diversas etiologias, sendo, por vezes, difícil determinar sua causa subjacente (Figura 8)<sup>(2)</sup>.





**Figura 8** - Atrofia do nervo óptico, na figura B. As figuras mostram os dois olhos do mesmo paciente, sendo que o nervo da figura A encontra-se normal

Fonte: Pesquisa direta

Na prática da clínica oftalmológica, alguns exames complementares têm sido utilizados para avaliação do nervo óptico e acompanhamento das doenças que o atingem<sup>(25)</sup>. Estes exames têm sido classificados, de acordo com o seu método de avaliação, em “estruturais” e “funcionais”<sup>(47)</sup>. São ditos exames “estruturais”, quando permitem a avaliação direta da estrutura do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, possibilitando o acompanhamento mediante a comparação das modificações observadas<sup>(48)</sup>. Exemplos de exames “estruturais” são a biomicroscopia de polo posterior, a retinografia e a tomografia de coerência óptica<sup>(49,50)</sup>. Por outro lado, exames são classificados como “funcionais” quando essas avaliações são feitas de forma indireta, pela resposta do paciente à investigação da função visual, como ocorre no exame de campo visual<sup>(49,50)</sup>.

A biomicroscopia de polo posterior é um exame realizado em consultório, com o auxílio de uma lente de aumento, que possibilita ao examinador avaliar o nervo óptico com mais detalhes, através da pupila dilatada (Figura 9)<sup>(25)</sup>. A retinografia, por sua vez, constitui-se numa fotografia de alta resolução do fundo de olho para melhor análise e comparações futuras<sup>(25)</sup>. Uma análise qualitativa da camada de fibras nervosas da retina pode ser feita pela observação de retinografias ou por meio da observação direta pela biomicroscopia de fundo de olho com lentes de alta dioptria<sup>(51)</sup>. Esta análise fundamenta-se na observação do brilho e da textura das fibras nervosas ao emergirem do disco óptico, bem como na visualização dos vasos sanguíneos retinianos peripapilares<sup>(51)</sup>. O brilho é produzido pelo reflexo das fibras nervosas onde a camada de fibras é mais espessa. Quanto mais luz é refletida por essas fibras, mais brilhantes elas aparecem<sup>(52)</sup>. No glaucoma, por exemplo, a perda da camada de fibras nervosas, com diminuição da sua espessura, leva a uma redução do brilho<sup>(52)</sup>. A atrofia da camada de fibras



nervosas pode exibir um padrão difuso ou localizado<sup>(4)</sup>. No primeiro caso, a perda de brilho ocorre de modo difuso, reduzindo a diferença normalmente existente entre a região temporal ou a nasal e os pólos superior e inferior. Por outro lado, quando a atrofia é localizada, pode-se observar o sinal de *Hoyt* (defeito localizado na camada de fibras nervosas), como se nota na figura 5.



**Figura 9** - Exame de Biomicroscopia de polo posterior em lâmpada de fenda  
Fonte: Pesquisa direta

Embora tenha grande relevância na prática clínica, a observação qualitativa da camada de fibras nervosas apresenta alguns inconvenientes<sup>(53)</sup>. A obtenção de fotografias de boa qualidade depende do grau de cooperação do paciente, da dilatação pupilar máxima, da ausência de opacidade de meios e de fotógrafos treinados na obtenção das imagens<sup>(53)</sup>. O padrão de atrofia da camada de fibras nervosas também influencia na sua detecção, pois perdas difusas são mais difíceis de evidenciar do que perdas localizadas na camada de fibras nervosas<sup>(52)</sup>. A avaliação da camada de fibras nervosas por fotografias ou oftalmoscopia depende da experiência do examinador e, mesmo com a utilização de sistemas de gradação semiquantitativos – como medidas dos defeitos localizados – tal avaliação confere subjetividade à análise<sup>(53)</sup>. Diversos instrumentos para avaliação quantitativa do disco óptico e da camada de fibras nervosas foram desenvolvidos na tentativa de superar os inconvenientes da análise qualitativa dessas estruturas, e, dentre as tecnologias mais promissoras, destaca-se a tomografia de coerência óptica<sup>(54)</sup>.

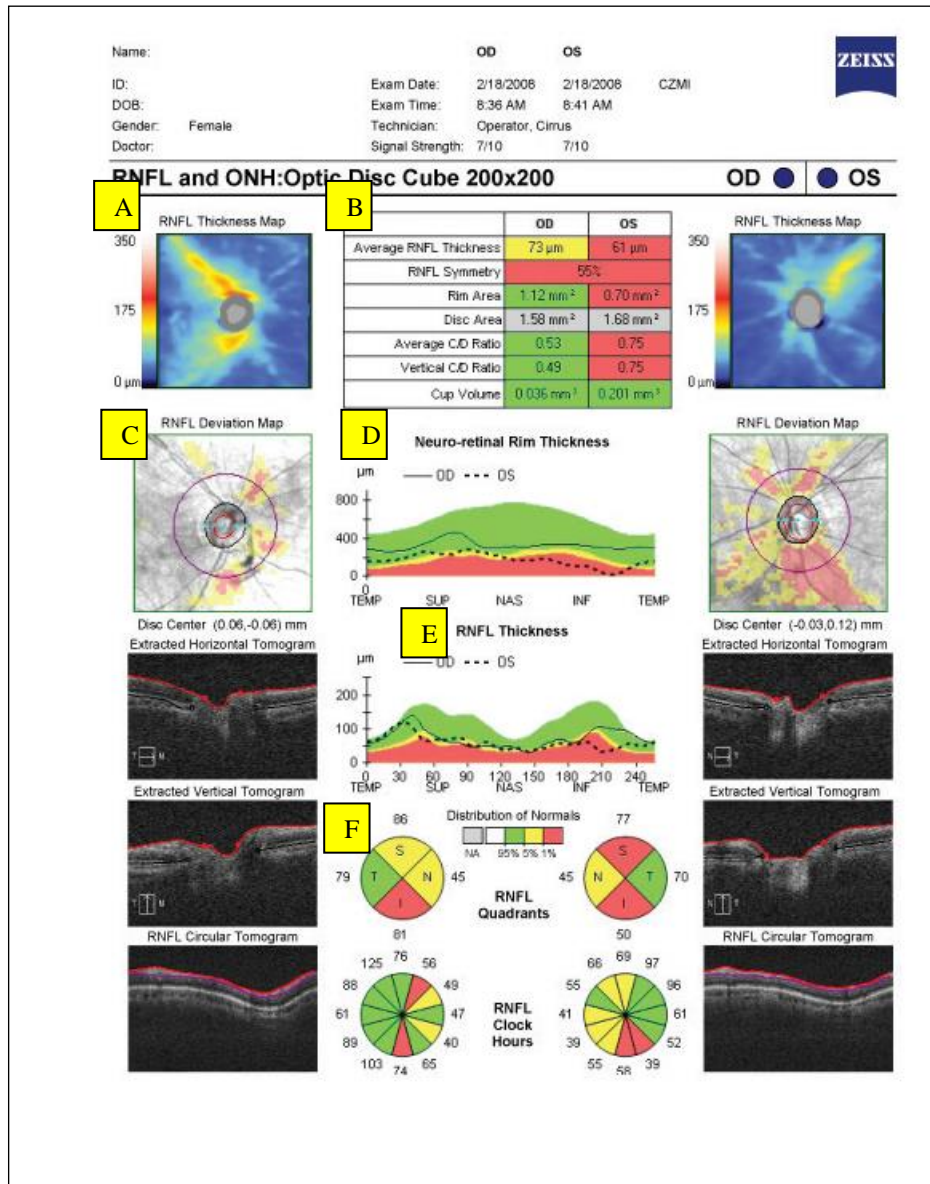
A tomografia de coerência óptica é uma tecnologia relativamente nova que vem sendo bastante utilizada para avaliação estrutural do nervo óptico e da retina<sup>(55)</sup>. A tomografia de coerência

óptica representa uma forma prática e não invasiva para quantificar a perda axonal ao longo do tempo em pacientes com formas agudas e crônicas de neuropatias ópticas e distúrbios neurodegenerativos<sup>(55)</sup>.

Esse método diagnóstico é capaz de fornecer imagens de secções transversais das estruturas oculares com alta resolução<sup>(4)</sup>. O princípio de funcionamento do aparelho é análogo ao da ultrassonografia, com a diferença de que a tomografia de coerência óptica utiliza os reflexos de ondas luminosas infravermelhas em vez de ondas acústicas<sup>(4)</sup>. O tempo que o feixe luminoso leva para refletir nas estruturas oculares fornece a base para a determinação das características microestruturais do tecido<sup>(56)</sup>. Com os avanços na tecnologia, a maioria dos instrumentos clínicos de tomografia de coerência óptica é, atualmente, de domínio espectral, com varreduras de velocidades superiores a 25 000 Hz e resoluções axiais de até quatro micrômetros<sup>(56)</sup>.

Na análise do exame da tomografia de coerência óptica, existem duas áreas básicas de interesse: a camada de fibras nervosas da retina em torno do nervo óptico e a retina central<sup>(56)</sup>. Sob o aspecto neurológico, ambas as imagens são importantes para documentar a extensão da neuropatia óptica, tanto por meio da quantificação da espessura da camada de fibras nervosas da retina, quanto pela exclusão de patologias maculares como causa da alteração visual<sup>(56)</sup>. (Figura 10).

Diversos parâmetros são calculados pelo aparelho<sup>(57)</sup>. A título de exemplo, os parâmetros do tomógrafo Cirrus® (Optical Coherence Tomography; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) estão descritos a seguir, correlacionados com a figura 10:



**Figura 10** - Impresso do exame de Tomografia de Coerência Óptica com a análise do nervo óptico e da camada de fibras nervosas peripapilar, no parâmetro “Cubo de dados do disco óptico 200 x 200”. A-Mapa de espessura da camada de fibras nervosas, B-Parâmetros-chave, C-Mapa de desvio da camada de fibras nervosas, D-Perfil de espessura neuro-retiniana, E- Gráfico de perfil TSNIT (temporal- superior- nasal- inferior- temporal), F-Gráfico de quadrantes da camada de fibras nervosas e espessura média em horas do relógio.

Fonte: pesquisa direta

- a) Mapa da espessura da camada de fibras nervosas: é uma exibição topográfica da camada de fibras nervosas. Uma forma de ampulheta de cores amarelas e vermelhas é típica dos olhos normais.
- b) Parâmetros-chave: resultados quantitativos do exame são exibidos em formato de tabela. Uma comparação dos dados do paciente com os dados do banco de dados do aparelho é mostrada através da coloração da célula da tabela (ver explicação abaixo). No tomógrafo

Cirrus®, por exemplo, a comparação de parâmetros do nervo óptico baseia-se na idade e no tamanho do disco do paciente; e a camada de fibras nervosas é baseada na idade do paciente. Para uma determinada idade e tamanho do disco, espera-se que os resultados estejam dentro de certos intervalos. Esses parâmetros são sombreados em vermelho, amarelo, verde ou branco de acordo com a comparação com os intervalos normais. Os parâmetros chave, observados na tabela normativa, são:

- Espessura global da camada de fibras nervosas ( $\mu\text{m}$ ) baseada nas medidas realizadas no cubo de dados de 6 mm x 6 mm, centrados no disco óptico.
  - Simetria da camada de fibras nervosas entre os dois olhos,
  - Área da rima neural ( $\text{mm}^2$ ) medida em cada nervo óptico,
  - Área do disco óptico ( $\text{mm}^2$ ) – corresponde à medida da área ocupada pelo disco óptico,
  - Relação escavação/disco média – corresponde à área ocupada pela escavação papilar em relação à área do disco óptico,
  - Relação escavação/disco vertical – corresponde à relação entre o diâmetro vertical da escavação papilar e o diâmetro vertical do disco óptico. Como a medida da área da escavação papilar é difícil sem a utilização de técnicas ou aparelhos especiais, a relação escavação/disco vertical é a medida mais utilizada na prática oftalmológica, o que a torna mais importante do ponto de vista clínico.
  - Volume da escavação papilar ( $\text{mm}^3$ ) – volume da escavação papilar medido pelo aparelho.
- c) Mapa de desvio da camada de fibras nervosas – exhibe o desvio do exame em relação aos parâmetros normais. A imagem do tomógrafo mostra, sobreposta ao fundo, círculos desenhados com os limites da escavação e do disco, bem como o círculo em que o cálculo da camada de fibras nervosas foi realizado.
- d) Perfil de espessura neuro-retiniana – corresponde à espessura da rima neural em comparação com os dados normativos.
- e) Gráfico de perfil TSNIT (temporal-superior-nasal-inferior-temporal) da camada de fibras nervosas – exhibe a medida da camada de fibras nervosas do paciente ao longo do círculo de cálculo, em comparação com dados normativos.
- f) Gráfico de quadrantes da camada de fibras nervosas e da espessura média em horas do relógio – para cálculo dos parâmetros de espessura da camada de fibras nervosas, são obtidas varreduras na região peripapilar, em um círculo de cálculo centrado em torno do disco óptico.

O instrumento gera, então, medidas de espessura nos 360° em torno do disco óptico e divide o círculo obtido em 12 setores de 30°, correspondendo às horas de um relógio. A espessura para cada setor é obtida extraindo-se a média das espessuras obtidas nos pontos incluídos em cada setor. Os setores são padronizados, levando-se em conta as diferenças de posição entre os olhos direito e esquerdo, de maneira que a espessura às 12h corresponda ao setor de 30° localizado superiormente; a espessura às 3h ao setor localizado nasalmente; a espessura às 9h ao setor localizado temporalmente; e a espessura às 6h ao setor localizado inferiormente. No gráfico de quadrantes, destacam-se:

- Espessura Superior ( $\mu\text{m}$ ) – Média da espessura no quadrante superior; compreende a região entre 46° e 135°.
- Espessura Inferior ( $\mu\text{m}$ ) – Média da espessura no quadrante inferior; compreende a região entre 226° e 315°.
- Espessura Nasal ( $\mu\text{m}$ ) – Média da espessura no quadrante nasal; compreende a região entre 136° e 225°.
- Espessura Temporal ( $\mu\text{m}$ ) – Média da espessura no quadrante temporal; compreende a região entre 316° e 45°, com zero grau representando a posição temporal no meridiano horizontal.

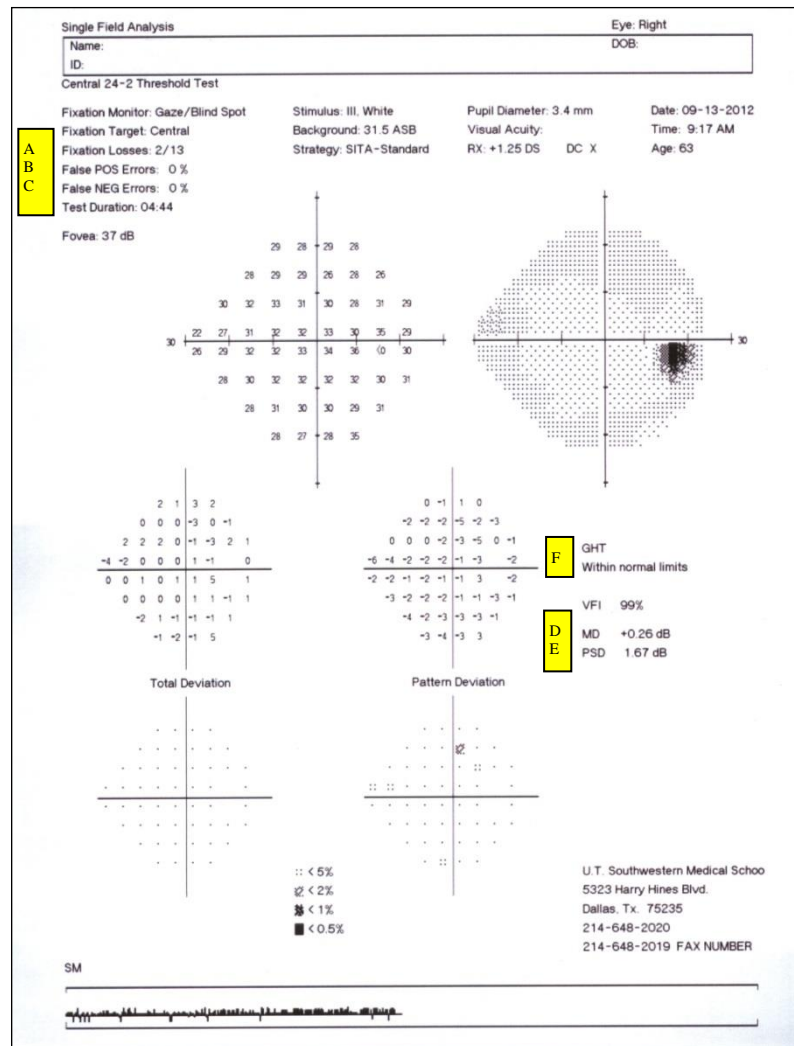
Para todos os parâmetros acima, o impresso do tomógrafo também fornece uma probabilidade de anormalidade baseada na comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho. No impresso do tomógrafo Cirrus®, utilizado como exemplo, cada cor representa uma diferente probabilidade de que o resultado obtido para um determinado parâmetro esteja dentro dos limites do normal quando comparado com indivíduos normais de idade semelhante. Quando o resultado de um parâmetro é considerado normal, isto é, com probabilidade maior que 5% de ser encontrado em indivíduos normais, a cor verde lhe é atribuída. Já a cor amarela indica resultado limítrofe, com probabilidade entre 1% e 5% de que o valor do parâmetro seja encontrado em indivíduos normais. O vermelho indica que o parâmetro é anormal, com probabilidade de normalidade menor que 1%. Quando não há dados normativos disponíveis para comparação, ou quando o resultado do exame está fora da faixa de valores cadastrados no banco de dados do aparelho como sendo possível para a análise, a comparação de dados normativos não é aplicada e os parâmetros são sombreados de cinza. O banco de dados não está disponível para pacientes com menos de 18 anos de idade<sup>(54)</sup>.

Em estudos que avaliam o desempenho diagnóstico de vários parâmetros da tomografia de coerência óptica, as medidas de espessura global e da região inferior da camada de fibras nervosas mostram, em geral, maior poder de diferenciação entre pacientes glaucomatosos com defeitos de campo visual e indivíduos normais, com sensibilidade entre 67% a 79% e especificidade próxima a 90%<sup>(58-62)</sup>. Portanto, está bem estabelecido que o exame de tomografia de coerência óptica trata-se de um método seguro, confiável e tecnicamente objetivo para medir e acompanhar a camada de fibras nervosas da retina<sup>(29,55)</sup>.

A repercussão na função visual das alterações na camada de fibras nervosas da retina pode ser quantificada de acordo com os resultados do exame de campo visual. Este exame permite uma análise indireta da função do nervo óptico e da camada de fibras nervosas conforme a resposta do paciente a estímulos luminosos variáveis que são emitidos pelo aparelho para avaliar a sensibilidade visual nas diferentes áreas da retina examinadas (Figura 11)<sup>(63)</sup>. A campimetria é capaz de detectar deficiências visuais localizadas ou diminuições gerais de sensibilidade visual bem como permite o acompanhamento de lesões por meio de exames seriados<sup>(63)</sup>. O exame de campo visual pode, também, sinalizar lesões neurológicas, como as resultantes de compressões tumorais centrais, de acidentes vasculares cerebrais e de outras doenças neurológicas, que cursem com alterações campimétricas<sup>(35)</sup>.

No exame de campo visual computadorizado, um estímulo luminoso é apresentado, aleatoriamente, em alguns locais do campo visual, com intensidades variadas, conforme a estratégia utilizada pelo programa previamente estabelecido<sup>(25,63)</sup>. Cada ponto alterado, testado no campo visual, é classificado de acordo com a probabilidade de estar dentro do limiar normal em  $p < 5\%$ , quando a probabilidade de a diferença ocorrer na população normal de mesma faixa etária é menor que 5% ou em  $p < 2\%$ ,  $p < 1\%$  ou  $p < 0,5\%$ , a depender da situação<sup>(63,64)</sup>. As alterações mínimas para diagnóstico de lesão glaucomatosa variam entre os estudos. Uma revisão bibliográfica que avaliou grandes estudos de prevalência em glaucoma, um defeito no campo visual foi definido como sendo sugestivo dessa doença quando era encontrado um conjunto de três ou mais pontos adjacentes e não periféricos, com  $p < 5\%$  no gráfico de desvio padrão, e o parâmetro do GHT (teste de hemicampo do glaucoma, do inglês *glaucoma hemifield test*) se apresentava fora dos limites normais<sup>(65)</sup>. A estratégia denominada SITA (Algoritmo limiar interativo sueco- do inglês, *Swedish interactive threshold perimetry*) utilizada, por exemplo, no aparelho de campo visual computadorizado Humphrey® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), foi desenvolvida com a finalidade de diminuir a duração do exame<sup>(63,64)</sup>. Nesta

estratégia, o tempo de espera para resposta do paciente é ajustado continuamente pelo aparelho, além do uso de curvas de probabilidade de respostas, que ajudam a dinamizar o teste<sup>(63,64)</sup>.



**Figura 11** - Impresso do exame de campo visual computadorizado, estratégia SITA (Algoritmo limiar interativo sueco), 24 graus centrais. A- Perdas de fixação, B- Respostas falso-positivas, C- Respostas falso-negativas, D- Desvio médio E- Desvio-padrão do modelo e F- Teste de hemicampo do glaucoma.

Fonte: pesquisa direta

Como o exame de campo visual se baseia em informações do paciente, para aumentar a acurácia, existem índices de confiabilidade, como<sup>(63,64)</sup>:

- Perdas de fixação: o teste perimétrico depende, fundamentalmente, da capacidade do paciente de manter a fixação em um alvo central durante o exame. O perímetro Humphrey®, adotado como exemplo no presente estudo, tem a capacidade de monitorar o comportamento de fixação do paciente e determinar se ocorreram perdas de fixação durante

o exame. Um valor acima de 20% para este índice é marcado com dois “x” ao lado do índice e significa que o exame foi pouco confiável.

- b) Respostas falso-positivas: durante o exame, o aparelho emite “pseudo-estímulos” (emite o ruído e espera o tempo da resposta, mas não mostra o estímulo luminoso). Caso o paciente responda, isso é considerado um “falso-positivo”.
- c) Respostas falso-negativas: a determinação do número de respostas falso-negativas é feita pelo aparelho por meio da apresentação de estímulos supralimiáres em locais onde o valor limiar de sensibilidade visual foi previamente estabelecido. São apresentados estímulos mais intensos e, caso o indivíduo não responda, isso é considerado um falso-negativo.

Caso o número de respostas falso-negativas e falso-positivas seja superior a 33%, o programa emite uma mensagem avisando que o exame apresentou baixa confiabilidade. Além dos índices de confiabilidade, o exame de campo visual fornece índices globais. Os principais são<sup>(63,64)</sup>:

- a) MD (Desvio médio, do inglês *mean deviation*): este índice fornece uma idéia da sensibilidade geral do paciente, ou seja, da severidade da perda de campo visual.
- b) PSD (Desvio padrão do modelo, do inglês *pattern standard deviation*): este índice tem por finalidade representar numericamente as depressões localizadas da sensibilidade visual.

O teste de hemicampo do glaucoma (GHT) é um teste contido no exame de campo visual, que compara a sensibilidade dos hemisférios superior e inferior da visão, com o objetivo de detectar alterações precoces de glaucoma. De acordo com o resultado, o GHT fornece uma das cinco mensagens: “dentro dos limites normais”, “limítrofê”, “redução geral da sensibilidade”, “sensibilidade aumentada anormal” e “fora dos limites normais”<sup>(63,64)</sup>.

Os padrões de alteração no campo visual podem sinalizar a doença envolvida. Defeitos arqueados são mais comuns no glaucoma; defeitos altitudinais podem indicar neurite óptica; e hemianopsias estão associadas a compressões na via óptica, que podem ser compressivas, traumáticas, dentre outras causas<sup>(2)</sup>.

Diversos estudos têm sido realizados, especialmente no glaucoma, comparando a capacidade diagnóstica e de acompanhamento dos exames que avaliam a estrutura do nervo óptico e da camada de fibras nervosas com os exames ditos “funcionais”, como o campo visual<sup>(49)</sup>. A



conclusão, até o momento, é que os exames não são completamente correspondentes, visto que a sua capacidade diagnóstica e de acompanhamento varia de acordo com o estágio da lesão e com fatores diversos, como a forma de implantação do nervo óptico, presença de altas dioptrias, confiabilidade do exame, dentre outros<sup>(66)</sup>. Estima-se que os testes estruturais identifiquem alterações mais precocemente e os exames funcionais sejam melhores para identificar mudanças nas fases mais avançadas do glaucoma<sup>(50,67,68)</sup>. Quando consideradas outras doenças neurooftalmológicas, as informações apresentadas por cada um dos exames dependem da localização e extensão das lesões neurais<sup>(1)</sup>. Portanto, a combinação de exames estruturais e funcionais tem sido preconizada como a melhor forma de aumentar a acurácia diagnóstica e possibilitar um acompanhamento mais apropriado para os pacientes<sup>(47,49)</sup>.

## **2.2 Doença de Chagas: revisão do conhecimento básico relacionado à doença**

A doença de Chagas é uma infecção parasitária sistêmica, com fase aguda seguida de crônica, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, descoberta em 1909, pelo médico e pesquisador brasileiro Carlos Chagas<sup>(69)</sup>. Reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das 13 doenças tropicais mais negligenciadas do mundo, a doença de Chagas ainda permanece como um problema social e econômico em diversos países latino-americanos<sup>(70)</sup>.

As pesquisas de Carlos Chagas nos sertões de Minas Gerais se iniciaram em 1907, com a campanha anti-impaludismo no Vale do Rio das Velhas, visando a salvar a vida de operários que trabalhavam na extensão dos trilhos da estrada de ferro Central do Brasil. A existência, nessa região, de um inseto hematófago, com estrita adaptação ao domicílio e hábitos noturnos, vulgarmente conhecido como “barbeiro” (*Triatoma infestans*), surpreendeu Chagas, que, intensificando suas pesquisas, descobriu nesse hematófago um novo tripanossômídeo, denominado *Trypanosoma cruzi*<sup>(69)</sup>. Posteriormente, a identificação do *T. cruzi* no sangue de animais domésticos e no sangue humano direcionou Carlos Chagas à sistematização de uma entidade mórbida do homem<sup>(69)</sup>.

A doença afeta cerca de oito milhões de pessoas na América Latina, das quais 30 a 40% desenvolvem cardiopatia, síndromes digestivas ou ambos<sup>(6)</sup>. No Brasil, assim como na maior parte das áreas endêmicas, com o aumento de programas de controle dos vetores (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*) e com a triagem compulsória nos bancos de sangue, houve um considerável declínio dos novos casos de infecção nas últimas décadas<sup>(71)</sup>.

Nos anos de 1980 a 1985, estimava-se que houvesse cerca de 6.180.000 indivíduos afetados, o que corresponderia a 4,2% da população brasileira, sendo que 32% dos indivíduos do país se encontravam em risco de infecção<sup>(7)</sup>. Em 2005, essa estimativa caiu para 1.900.000 indivíduos afetados, que corresponderia a, aproximadamente, 1% da população brasileira, sendo que 12% dos indivíduos do país ainda se encontravam em risco de infecção<sup>(6)</sup>. Apesar disto, mesmo que a transmissão fosse completamente interrompida, considerando a distribuição etária da prevalência da doença e a mortalidade pelas complicações da doença, ainda se passariam muitas décadas antes que a doença pudesse ser considerada erradicada<sup>(72)</sup>. Recentemente, surgiu a preocupação com a disseminação internacional da doença, por meio de viajantes e imigrantes, uma vez que a infecção pelo *T. cruzi* também pode ocorrer congenitamente, por transfusão de sangue, por transplante de órgãos e por via oral<sup>(8,73)</sup>.

A doença de Chagas apresenta características epidemiológicas, ciclos de transmissão e programas de controle próprios de cada região. No Brasil, apresenta ciclos domésticos, peridomiciliares e silvestres, com alta prevalência de infecção humana e predomínio da cardiopatia chagásica crônica<sup>(74)</sup>.

A doença de Chagas pode ser classificada evolutivamente em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda pode decorrer da infecção primária ou da reativação da fase crônica. Após a infecção inicial, a fase aguda da doença de Chagas dura de seis a oito semanas<sup>(75)</sup>. Em muitos pacientes infectados por transmissão vetorial, a fase aguda não é diagnosticada, porém, quando aparecem, os sintomas surgem entre quatro e doze dias após a inoculação. Nos casos por transfusão sanguínea, o período de incubação é mais longo, geralmente entre 20 e 40 dias<sup>(76)</sup>.

Na fase aguda, o parasita é encontrado facilmente no sangue<sup>(75)</sup>. Quando a porta de entrada é a pele, na maioria dos casos, ocorre uma lesão denominada chagoma que consiste em uma pandermite aguda, semelhante a um furúnculo, com reação ganglionar satélite<sup>(75)</sup>. O quadro clínico da fase aguda apresenta febre vespertina, astenia, anorexia, cefaleia, taquicardia, linfadenopatia, esplenomegalia e edema<sup>(6)</sup>. Pode ocorrer miocardite muito grave, com alterações como: taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS, prolongamento do intervalo PR e/ou QT e alteração da repolarização ventricular no eletrocardiograma<sup>(6)</sup>. Também podem ser observadas arritmias ventriculares e fibrilação atrial, situações que indicam pior prognóstico. A morte ocorre ocasionalmente durante a fase aguda, em menos de 5% dos casos sintomáticos, como resultado da miocardite, da meningoencefalite ou de ambas<sup>(6)</sup>. No esôfago

e intestinos, pode haver infiltração mononuclear e destruição de neurônios, provavelmente por mecanismo inflamatório<sup>(75)</sup>.

Quando a porta de entrada é a conjuntiva ou anexos oculares, surgem manifestações oftálmicas na fase aguda da doença de Chagas, classicamente conhecidas como sinal de *Romaña*<sup>(77)</sup>. Este sinal se caracteriza por edema palpebral unilateral inflamatório, conjuntivite com secreção escassa e linfadenopatia satélite pré-auricular, podendo aparecer ptose palpebral, coloração violácea da pálpebra e dacriadenite, sendo que estas manifestações não são referidas como prejudiciais à função visual<sup>(77)</sup>. A normalização da fenda palpebral pode demorar meses<sup>(78)</sup>. Quando a doença é transmitida de forma congênita, pode ser associada a hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragia cutânea e sinais neurológicos, especialmente em neonatos prematuros<sup>(74)</sup>.

Na fase crônica, quatro situações clínicas podem ocorrer: a forma indeterminada, a forma digestiva, a forma cardíaca e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente)<sup>(74)</sup>.

A forma indeterminada pode durar muitos anos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes desenvolverão a forma cardíaca, a digestiva ou a mista, e os demais permanecerão com a fase indeterminada durante toda a vida. Os pacientes com essa forma apresentam sorologia e/ou exames parasitológicos positivos para *T. cruzi*, mas não manifestam sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas (cardíacas ou extracardíacas) ao eletrocardiograma, nem em outros estudos radiológicos (esôfago e cólon). Entretanto, se o paciente for submetido a testes mais rigorosos e sofisticados (ecocardiograma, avaliação autonômica, teste ergométrico, Holter, cintilografia miocárdica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco, biopsia endomiocárdica), algumas alterações podem ser observadas, geralmente discretas e sem valor prognóstico estabelecido em estudos<sup>(6)</sup>.

A forma digestiva da doença de Chagas, embora possa acometer todos os órgãos do trato gastrointestinal, manifesta-se, essencialmente, pelo acometimento do esôfago e do intestino grosso. O comprometimento de plexos nervosos intramurais pode levar à ocorrência de megaesôfago e megacólon, acarretando sintomas como disfagia, regurgitação e constipação intestinal<sup>(79)</sup>. Além desses órgãos, a parótida frequentemente aumenta de volume, com hipersensibilidade e modificações na saliva<sup>(80)</sup>. A combinação de cardiopatia e dilatações digestivas é frequente e caracteriza a forma mista<sup>(74)</sup>.

A forma cardíaca da doença de Chagas constitui-se numa cardiopatia inflamatória adquirida caracterizada por uma miocardite fibrosante crônica (variando de focal ou multifocal a difusa), com progressivo prejuízo da função de contratilidade miocárdica<sup>(81)</sup>. Embora seja frequente a coexistência de manifestações arrítmicas com o quadro congestivo, alguns pacientes podem apresentar uma forma de cardiopatia chagásica crônica caracterizada apenas por arritmias e distúrbios de condução intraventricular e atrioventricular, com função ventricular normal<sup>(74,81)</sup>.

A insuficiência cardíaca crônica, habitualmente, instala-se 20 anos ou mais após a infecção<sup>(74)</sup>. A apresentação clínica mais frequente é a insuficiência cardíaca biventricular, às vezes com predominância do ventrículo direito. Os pacientes queixam-se de fraqueza, mais do que dispneia e de dor torácica (usualmente angina atípica)<sup>(74)</sup>. Os ventrículos dilatados e com aneurismas, além da elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos, pulmonares e cerebrais. O prognóstico se agrava à medida que o quadro de insuficiência cardíaca progride e as arritmias se tornam mais frequentes<sup>(74)</sup>.

Apesar de os órgãos supracitados serem os mais comumente descritos, diversos outros sistemas podem ser afetados pela doença de Chagas<sup>(80,82-84)</sup>. São relatadas dilatações do trato urinário, respiratório, alterações da secreção salivar, alterações metabólicas, neurites com ausência de reflexos tendinosos profundos, destruição de neurônios motores e sensoriais, além de lesões no córtex cerebral, no cerebelo, no hipotálamo e na medula espinhal, bem como alterações degenerativas das células nervosas dos plexos intramurais do sistema nervoso autônomo periférico<sup>(80,82-84)</sup>.

### **2.3 Repercussões oculares da doença de Chagas: revisão dos conhecimentos atuais**

Poucos estudos avaliaram as repercussões oculares da doença de Chagas, embora o sinal de *Romaña* tenha sido uma das primeiras manifestações da fase aguda descritas<sup>(77)</sup>. Em estudo com modelo experimental, foram inoculadas em camundongos cepas de *T. cruzi*, obtidas de doentes chagásicos, e o exame anátomo-patológico identificou o parasita em músculos estriados, glândulas sebáceas, esclera, córnea e úvea, associando-se a conjuntivite, ceratite, esclerite, iridociclite e coroidite<sup>(85)</sup>.

Outro estudo experimental, realizado com colonização em tecidos oculares mediante a amplificação do DNA (ácido desoxirribonucleico, do inglês, *desoxyribonucleic acid*) por reação em cadeia da polimerase, mostrou amastigotas na conjuntiva, no estroma corneano e em músculos oculares adjacentes<sup>(86)</sup>. Foram também relatados três casos de comprometimento ocular na doença de Chagas congênita com uveíte posterior bilateral e vitreíte, que apresentaram remissão após o tratamento da doença<sup>(10)</sup>.

Em razão da multiplicidade de funções autonômicas no olho, o acometimento do sistema nervoso autônomo, característico da doença de Chagas, gerou algumas pesquisas para avaliação da ocorrência de alterações oculares na forma crônica da doença<sup>(21,87,88)</sup>. Em estudo realizado por Idiaquez J. e *cols.*, foram avaliados 45 pacientes com doença de Chagas; 15 com miocardiopatia, 05 com megacólon, 03 com megaesôfago e 22 com forma indeterminada. Pilocarpina diluída foi utilizada para acessar a similaridade colinérgica e foi observada maior resposta da pupila nos pacientes com doença de Chagas, em relação aos controles<sup>(88)</sup>. A hipersensibilidade da pupila à pilocarpina diluída nos chagásicos, sugere lesão parassimpática da íris, que pode estar relacionada a um dano colinérgico mais extenso do que havia sido anteriormente reconhecido nessa condição<sup>(88)</sup>.

A influência da doença de Chagas em disfunções autonômicas oculares foi estudada por Luna e *cols.*, em 15 pacientes com miocardiopatia chagásica, sem outras comorbidades que pudessem se relacionar a alterações do sistema nervoso autônomo<sup>(87)</sup>. Os pacientes realizaram medidas da pressão intraocular após 15 minutos em posição supina e com 30 segundos em posição ortostática. Houve diferença significativa dos valores da pressão intraocular nas duas posições, em pacientes com doença de Chagas, porém isso não ocorreu nos controles<sup>(87)</sup>. A avaliação do fundo de olho não mostrou diferença entre os grupos. Os autores sugeriram que a diferença encontrada poderia ser atribuída às disfunções autonômicas da doença de Chagas<sup>(87)</sup>.

O estudo mais extenso que avaliou o comprometimento oftalmológico na doença de Chagas foi publicado por Prata e *cols.* em 1997 e envolveu 131 pacientes com doença de Chagas e 138 controles no município de Mambá em Goiás<sup>(89)</sup>. Não foram observadas diferenças significantes na acuidade visual, refração, motilidade extrínseca, conjuntiva, esclera, frequência de catarata e achados fundoscópicos<sup>(89)</sup>. Foram observadas diferenças significantes na ocorrência de anisocoria (presente em 7,6% dos chagásicos e 2,1% dos controles) e na pressão intraocular, cuja média foi de  $13,5 \pm 2,3$  mmHg nos pacientes com doença de Chagas e  $14,4 \pm 2,4$  mmHg

nos controles<sup>(21,89,90)</sup>. O estudo sugere que tanto a anisocoria, quanto a pressão intraocular mais baixa entre os chagásicos, poderia ser atribuída às disfunções no sistema nervoso autônomo<sup>(21,90)</sup>. O estudo ressalta, ainda, que a íris participa do processo de acomodação, diretamente associada à convergência, e sua disfunção pode acarretar perturbações visuais, como profundidade de foco, fotofobia, sintomas de dor ocular, desconforto e cefaleia, dentre outras manifestações<sup>(21,89)</sup>.

Outro estudo, realizado com pacientes chagásicos no município de Água Comprida (Minas Gerais), avaliou 95 pacientes, pareados por sexo e idade com controles sem doença e observou a presença de anisocoria em 29% dos chagásicos e 11,9% dos controles<sup>(91)</sup>. Esse estudo também mostrou diferença significativa na pressão intraocular média entre os grupos chagásico e controle. Nos pacientes acometidos pela doença de Chagas, a média da pressão intraocular foi de  $11,3 \pm 2,5$  mmHg em olhos direitos e  $11,3 \pm 2,4$  mmHg em olhos esquerdos, enquanto no grupo controle os valores médios foram de  $13,1 \pm 2,6$  mmHg e  $13,1 \pm 2,5$  mmHg para olhos direitos e esquerdos, respectivamente<sup>(91)</sup>.

Nesse contexto, não foram identificados na literatura, até o momento, estudos que tivessem por objetivo avaliar o nervo óptico e a camada de fibras nervosas da retina dos pacientes chagásicos na fase crônica da doença. Entretanto, algumas das alterações oculares decorrentes da doença de Chagas – sejam por etiologias inflamatórias, vasculares ou por disfunções do sistema nervoso autônomo<sup>(6)</sup> – estão diretamente associadas ao funcionamento do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina<sup>(9)</sup>, o que levanta a hipótese de que a doença de Chagas pode predispor a lesões nessas estruturas.

Além disso, as diferenças de pressão ocular encontradas em estudos comparando indivíduos chagásicos ao grupo controle<sup>(90)</sup>, bem como a potencial correlação entre causas cardiovasculares e alterações neuroftalmológicas em pacientes chagásicos, são outros aspectos que também demandam exploração.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primário**

Explorar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações neuroftalmológicas.

#### **3.2 Objetivos secundários**

- Testar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a redução da pressão intraocular.
- Explorar potenciais causas cardiovasculares para alterações neuroftalmológicas em pacientes chagásicos.

## **4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Este estudo possui um desenho do tipo corte transversal com grupo de comparação, pareado por sexo e idade.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira (IBOPC), um hospital de olhos da rede privada, localizado na Rua Pedro Lessa, 118, Canela, Salvador – Bahia. O hospital é voltado ao atendimento de pacientes conveniados a planos de saúde e particulares e também realiza atendimentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O IBOPC dispõe de uma estrutura com consultórios devidamente aparelhados e salas de exames com diversos aparelhos, dentre estes, paquímetro, retinógrafo e tomógrafo de coerência óptica.

### **4.3 Casuística**

#### **4.3.1 População-alvo**

Indivíduos com o diagnóstico de doença de Chagas acima de 18 anos.

#### **4.3.2 População-acessível**

Adultos com diagnóstico de doença de Chagas, acompanhados no ambulatório de doença de Chagas do Hospital São Rafael, em Salvador-Bahia, que preencheram os critérios de seleção para o estudo no período de junho de 2014 a junho de 2016.

#### **4.3.3 Seleção da População**

Em janeiro de 2014, foram selecionados para contato todos os 58 pacientes com o diagnóstico de doença de Chagas que eram acompanhados no ambulatório de Chagas do Hospital São Rafael, em Salvador-Bahia, e preenchiam os critérios de seleção. Destes, não foi possível o contato com 17 pacientes, pelos seguintes motivos: em nove casos, o número de telefone e endereço cadastrados não pertenciam mais ao paciente; três dos indivíduos não compareceram aos exames marcados em diversas ocasiões; um paciente havia ido a óbito; dois foram excluídos



devido a cirurgia antiglaucomatosa prévia (ambos pertencentes à forma cardíaca sem disfunção ventricular) e dois se apresentavam em internamento hospitalar no período do contato. O processo de amostragem foi não probabilístico, de conveniência.

Voluntários sem cardiopatia foram incluídos como grupo de comparação, pareados por sexo e idade. Os voluntários foram recrutados a partir dos funcionários do IBOPC ou de parentes destes, caso os funcionários não preenchessem os critérios do pareamento, desde que não houvesse consanguinidade entre os participantes. O IBOPC contava com 246 funcionários cadastrados em 2014. Dezenove funcionárias atenderam aos critérios de pareamento por sexo e idade, sendo que, quando havia mais de uma possibilidade para o pareamento, era escolhida a funcionária cuja cor autodeterminada era mais semelhante ao caso pareado. Dentre os funcionários do sexo masculino, nove atenderam aos critérios de pareamento por sexo e idade, sendo que, quando havia mais de uma possibilidade para o pareamento, era procedido da mesma forma anteriormente citada. As sete mulheres e seis homens que não tiveram seus critérios preenchidos pelo grupo de funcionários foram recrutados a partir dos parentes dos funcionários que não fizeram parte do estudo, de forma a respeitar a regra de ausência de consanguinidade entre os participantes. A coleta de dados teve duração de junho de 2014 a junho de 2016.

#### *4.3.3.1 Critérios de Inclusão*

##### *4.3.3.1.1 Para o grupo com doença de Chagas*

Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico de doença de Chagas confirmado por dois testes sorológicos positivos (hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta), que haviam realizado exame de ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca com intervalo máximo de seis meses do exame oftalmológico.

##### *4.3.3.1.2 Para o grupo controle*

Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos sem história de cardiopatia, pareados por sexo e idade com os casos.

Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – apêndice A.

#### 4.3.3.2 Critérios de Exclusão

##### 4.3.3.2.1 Para o grupo com doença de Chagas

Instabilidade da insuficiência cardíaca, que impossibilitasse a locomoção para realizar os exames oftalmológicos.

##### 4.3.3.2.2 Para ambos os grupos

História prévia de doença crônica ocular (retinopatias, glaucoma, doenças da córnea ou uveítes), trauma ocular, equivalente esférico maior que  $\pm 4$  dioptrias, em uso crônico de corticosteroides, com seio camerular fechado à gonioscopia, opacidades de meios ópticos densas, transplante cardíaco, qualquer doença neurológica ou uso de medicação que interfira no funcionamento do sistema nervoso autônomo.

#### 4.3.3.3 Classificação das formas da doença de Chagas

A classificação das formas da doença de Chagas foi realizada pela avaliação de cardiologistas capacitados, de acordo com os padrões preconizados no trabalho “*Preditores e consequências da fibrose miocárdica na cardiopatia chagásica*”<sup>(92)</sup>, do qual os pacientes chagásicos do presente estudo fizeram parte, conduzido por Dra. Márcia Maria Noya Rabello e pelo Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia:

A forma indeterminada foi definida pela presença de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na ausência de manifestações clínicas e sinais de envolvimento cardíaco caracterizado por eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma normais. A forma cardíaca sem disfunção ventricular foi definida por indivíduos com envolvimento cardíaco conhecido por eletrocardiograma anormal (tipicamente, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio antero-superior esquerdo) e sem disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma e a forma cardíaca com disfunção ventricular foi composta por indivíduos com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida definida por fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 40\%$ <sup>(92)</sup>.

#### 4.3.3.4 Ressonância Magnética Cardíaca nos pacientes chagásicos

O exame de ressonância magnética cardíaca foi realizado de acordo com os parâmetros indicados no trabalho “*Preditores e consequências da fibrose miocárdica na cardiopatia chagásica*”<sup>(92)</sup>,

do qual foram extraídas as informações referentes ao exame cardiológico dos pacientes chagásicos do presente estudo:

A ressonância magnética cardíaca (RMC) foi realizada utilizando-se o sistema Sigma HDx1,5-T (General Electric; Fairfield, CT, EUA). Para avaliação da função do ventrículo esquerdo foram adquiridas imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, em apnéia expiratória, nos planos eixo curto, eixo longo e quatro câmaras, em sequências diferentes. Os parâmetros de aquisição aplicados para a sequência dinâmica foram: tempo de repetição (TR) de 3,5ms, tempo de eco (TE) de 1,5ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) de 600, largura de banda de 125 kHz, campo de visão de 35x35 cm, matriz de 256x148, resolução temporal (RT) de 35ms, espessura de corte de 8,0mm, sem intervalo entre os cortes. Imagens por técnica de realce tardio foram adquiridas a cada batimento cardíaco, 10 a 20 minutos após a administração de um contraste a base de gadolínio (0,1mmol/kg), utilizando TR de 7,2ms, TE de 3,1ms, ângulo de inclinação de 200, primeira fase do ciclo cardíaco, número de linhas por seguimento de 16/32, tamanho da matriz 256x192, espessura de corte de 8,0mm, intervalo entre os cortes de 2 mm, campo de visão de 32 a 38 cm, tempo de inversão de 150 a 300ms, largura de banda de 31,25kHz, 2 NEX (número de excitações). A técnica de realce tardio foi usada para investigar a presença de fibrose miocárdica, a qual foi estimada por um método qualitativo (visual), pela presença ou ausência de realce tardio, localização e padrão apresentados; e de modo quantitativo, em valores percentuais em relação à massa total do miocárdio<sup>(92)</sup>.

#### 4.4 Protocolo de Coleta de Dados

Todos os pacientes responderam um questionário completo contido na ficha clínica do estudo, com perguntas sobre antecedentes familiares, médicos e oftalmológicos (apêndice B).

Medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas no momento do exame e utilizadas para calcular a pressão arterial média (PAM), de acordo com a seguinte fórmula:  $PAM = 2/3 \times PAD + 1/3 \times PAS$ <sup>(93)</sup>.

Para a medida da pressão arterial, foi usado o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, e os indivíduos foram direcionados para um local calmo, com o braço apoiado no nível do coração, permitindo cinco minutos de repouso anteriormente à medida. A braçadeira foi posicionada em torno do braço, centralizando o manguito sobre a artéria braquial. A margem inferior da braçadeira foi posicionada cerca de dois centímetros acima da dobra do cotovelo. O estetoscópio foi posicionado sobre a artéria braquial palpada abaixo do manguito, na fossa antecubital. A pressão sistólica foi determinada como o ponto, no manômetro, correspondente ao primeiro batimento regular audível (sons de Korotkoff). A pressão diastólica foi identificada como o ponto, no manômetro, correspondente ao último batimento regular audível.

A verificação do pulso foi feita na artéria radial, a cerca de dois centímetros da base do polegar, utilizando dois dedos ao longo do curso vascular e comprimindo-o contra o osso rádio. A contagem da frequência cardíaca foi feita durante 60 segundos.

Todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico padronizado que incluiu refração, melhor acuidade visual corrigida, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, gonioscopia, biomicroscopia de polo posterior utilizando lente esférica Volk® de 78 dioptrias, perimetria automatizada padrão (SITA 24-2, Humphrey Visual Field Analyzer II; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), retinografia colorida (Visucam NM/FA; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (Cirrus Optical Coherence Tomography; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).

Após a refração, os exames de campo visual computadorizado foram obtidos utilizando a estratégia SITA, com o programa 24-2, do campímetro Humphrey 750 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Os critérios de confiabilidade do campo visual incluíram perdas de fixação de 20% e resultados falso-positivos e falso-negativos até 33%. O campo visual normal foi definido como: exame com MD e PSD dentro dos limites normais (isto é, dentro do intervalo de confiança de 95% da normalidade) e resultado normal no GHT. O defeito no campo visual foi definido como “consistente com glaucoma” quando o exame identificou os parâmetros normais e um conjunto de três ou mais pontos com um  $p < 5\%$ , com pelo menos um deles com um  $p < 1\%$  no gráfico de desvio padrão<sup>(65)</sup>.

Na sequência, os pacientes realizaram a biomicroscopia de câmara anterior, a tonometria e a gonioscopia. A pressão intraocular foi medida três vezes em cada olho com tonômetro de Goldmann, e o valor médio foi considerado para a análise. As medidas foram feitas antes da dilatação pupilar e no intervalo de até 30 minutos da medida da pressão arterial. Todas as medidas da pressão intraocular foram realizadas entre 8 e 11 horas da manhã. Posteriormente, a pressão de perfusão ocular (PPO) foi calculada, utilizando a média obtida da pressão intraocular (PIO), com a seguinte fórmula:  $PPO = 2/3 \times PAM - PIO$ <sup>(93,94)</sup>. A gonioscopia foi realizada com lente de quatro espelhos de Possner (Ocular®), e a classificação da amplitude do seio camerular, de acordo com as estruturas observadas no exame gonioscópico, seguiu os critérios contidos no I Consenso Brasileiro de Glaucoma de Ângulo Fechado<sup>(40)</sup>:

¾ += Seio amplo / muito amplo: Todas as estruturas são observadas, incluindo a faixa ciliar.

2+= Seio intermediário: As estruturas posteriores ao esporão escleral não são observadas.

1+= Seio estreito: É observada somente a linha de Schwalbe ou, às vezes, nem ela. O corte óptico permite identificar uma descontinuidade entre a linha de perfil posterior da córnea (endotelial) e a linha de perfil iriano, indicando que há um espaço real entre a íris e a parede externa.

0=Seio fechado<sup>(40)</sup>

Após a dilatação pupilar, foram realizadas biomicroscopia de polo posterior, retinografia e tomografia de coerência óptica.

A descrição do nervo óptico foi baseada na avaliação das retinografias por um examinador experiente, cego para os dados clínicos dos pacientes. Foram descritas alterações na coloração do nervo óptico, afilamento da rima neural, presença de hemorragias, defeitos da camada de fibras nervosas e outras alterações dignas de nota. A relação escavação/disco foi estimada nos diâmetros vertical e horizontal.

Todos os indivíduos foram submetidos à tomografia de coerência óptica (Cirrus Optical Coherence Tomography; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). O algoritmo “cubo de dados do disco óptico 200 x 200” foi utilizado para a obtenção das seguintes medidas do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina: área da rima neural, área do disco, relação escavação/disco média, relação escavação/disco vertical, volume da escavação, espessura global da camada de fibras nervosas da retina, simetria da camada de fibras nervosas da retina, espessuras superior, nasal, temporal e inferior da camada de fibras nervosas da retina. A avaliação da qualidade das imagens foi baseada no escore de qualidade do sinal fornecido pelo aparelho e no aspecto da imagem do fundo do olho. Incluíram-se no estudo apenas os exames com qualidade de sinal acima de oito e foram repetidas as imagens em casos de mau alinhamento e descentralização durante a aquisição.

O diagnóstico de “Aumento da escavação do nervo óptico sugestivo de glaucoma” baseou-se em um dos seguintes critérios utilizados em estudos populacionais de glaucoma<sup>(65)</sup>:

- Relação escavação/disco vertical  $\geq 0,7$  ou assimetria entre a escavação direita e esquerda  $\geq 0,15$  (percentil 97,5% da população normal) ou ainda, um remanescente da rima neural  $\leq 10\%$  do diâmetro do nervo óptico nos quadrantes superiores ou inferiores. Esses achados devem se associar a um defeito no campo visual consistente com glaucoma.

- Relação escavação/disco vertical  $\geq 0,8$  em ambos os olhos ou assimetria entre a escavação direita e esquerda  $\geq 0,3$  (percentil 99,5% da população normal), se um resultado de exame de campo visual confiável não puder ser obtido.

#### 4.5 Variáveis aferidas

- **Sóciodemográficas:** idade, raça (autodeterminada) e gênero.
- **Presença de comorbidades:** foram questionados hipertensão arterial, diabetes melitus e acidente vascular cerebral. Outras doenças que fossem relatadas pelo paciente eram anotadas para posterior avaliação.
- **Uso de medicações sistêmicas.**
- **Relacionadas à doença cardiovascular no grupo com doença de Chagas:** forma clínica da doença de Chagas e parâmetros cardiológicos obtidos por ressonância magnética cardíaca (fração de ejeção do ventrículo esquerdo, índice de disfunção de ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo direito, volume sistólico final de ventrículo direito, volume diastólico final do ventrículo direito).
- **Relacionadas à avaliação clínica no momento do exame:** pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, pressão de perfusão do nervo óptico e frequência cardíaca.
- **Relacionadas ao exame clínico oftalmológico:** acuidade visual corrigida, equivalente esférico, gonioscopia, pressão intraocular, espessura central da córnea.
- **Relacionadas ao exame de retinografia:** relação escavação/disco vertical e horizontal, presença de hemorragia peripapilar, afinamento localizado da rima neural, palidez no nervo óptico, defeito localizado da camada de fibras nervosas.
- **Relacionadas ao exame de campo visual:** MD, PSD e GHT.
- **Relacionadas ao exame de tomografia de coerência óptica:** área da rima neural, área do disco, relação escavação/disco média, relação escavação/disco vertical, volume da escavação, média da espessura da camada de fibras nervosas da retina, simetria da camada de fibras nervosas da retina, espessura média superior da camada de fibras nervosas da retina, espessura média nasal da camada de fibras nervosas da retina, espessura média inferior da camada de fibras nervosas da retina, espessura média temporal da camada de fibras nervosas da retina.

## 4.6 Desfechos avaliados

### 4.6.1 Desfecho primário: “Presença de alterações neuroftalmológicas”

Presença de um ou mais dos seguintes itens, em pelo menos um dos olhos:

- A- Presença de aumento da escavação do nervo óptico sugestiva de glaucoma
- B- Presença de hemorragia peripapilar, afinamento localizado da rima neural, e/ou palidez no nervo óptico
- C- Defeito localizado da camada de fibras nervosas na retinografia
- D- Diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar na tomografia de coerência óptica, obtida através de análise do *software* do aparelho como presente em menos de 1% da população normal na mesma faixa etária e gênero.

### 4.6.2 Desfechos secundários

- a) Diferença na média da pressão intraocular entre os grupos com doença de Chagas e controle;
- b) Diferença nas médias dos parâmetros cardiovasculares obtidos por ressonância magnética cardíaca entre os pacientes chagásicos que tiveram o desfecho primário positivo e negativo.

## 4.7 Hipótese Estatística

### 4.7.1 Para o objetivo principal

Explorar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações no nervo óptico e na camada de fibras nervosas peripapilar.

- Hipótese Nula: Não há diferença na prevalência de alterações no nervo óptico e na camada de fibras nervosas entre os pacientes com doença de Chagas e controles.
- Hipótese Alternativa: Há diferença na prevalência de alterações no nervo óptico e na camada de fibras nervosas entre os pacientes com doença de Chagas e controles.

#### 4.7.2 Para os objetivos secundários

Testar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a redução da pressão intraocular.

- Hipótese Nula: Não há diferença na média da pressão intraocular entre os pacientes com doença de Chagas e controles.
- Hipótese Alternativa: Há diferença na média da pressão intraocular entre os pacientes com doença de Chagas e controles

Explorar potenciais causas cardiovasculares para alterações do nervo óptico e da camada de fibras nervosas em pacientes chagásicos.

- Hipótese Nula: No grupo com doença de Chagas, não há diferença entre os parâmetros cardiovasculares dos pacientes que apresentam alterações do nervo óptico e da camada de fibras nervosas e os que não apresentam.
- Hipótese Alternativa: No grupo com doença de Chagas, há diferença entre os parâmetros cardiovasculares dos pacientes que apresentam alterações do nervo óptico e da camada de fibras nervosas e os que não apresentam.

#### **4.8 Operacionalização das variáveis**

A forma como as variáveis foram operacionalizadas está demonstrada no Quadro 1.



**Quadro 1 - Operacionalização das variáveis**

OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS						
OBJETIVO PRIMÁRIO	PARADIGMA	VARIÁVEL	SUB VARIÁVEIS	TÉCNICAS DE OBTENÇÃO	INSTRUMENTO	UNIDADE A SER ANALISADA
Explorar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações neuroftalmológicas	Quantitativo	Presença de alterações neuroftalmológicas	<p>A- Aumento da escavação do nervo óptico sugestiva de glaucoma</p> <p>B- Presença de hemorragia peripapilar, afinamento localizado da rima neural, e/ou palidez no nervo óptico</p> <p>C- Presença de defeito localizado da camada de fibras nervosas</p> <p>D- Diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar</p>	<p>A- Análise de retinografias e de alterações no campo visual de acordo com critérios descritos*</p> <p>B-Análise de retinografias</p> <p>C- Análise de retinografias</p> <p>D-Análise do software do aparelho de tomografia de coerência óptica- espessura da camada de fibras presente em menos de 1% da população normal na mesma faixa etária e gênero, no gráfico de horas de relógio.</p>	<p>A-Retinógrafo e campímetro computadorizado</p> <p>B- Retinógrafo</p> <p>C- Retinógrafo</p> <p>D-Aparelho de tomografia de coerência óptica</p>	<p>A-Nervo óptico, estrutura e função</p> <p>B-Nervo óptico, estrutura</p> <p>C- Camada de fibras nervosas da retina</p> <p>D- Camada de fibras nervosas da retina</p>

\* Relação escavação/disco vertical  $\geq 0,7$ , ou assimetria entre a e escavação direita e esquerda  $\geq 0,15$  (percentil 97,5%) ou remanescente da rima neural  $\leq 10\%$  do diâmetro do nervo óptico nos quadrantes superiores ou inferiores, na vigência de um defeito no campo visual consistente com glaucoma ou relação escavação/disco vertical  $\geq 0,8$  em ambos os olhos ou assimetria entre a escavação direita e esquerda de  $\geq 0,3$  (percentil 99,5%), se um resultado de exame de campo visual confiável não puder ser obtido<sup>(65)</sup>.

\*\*O defeito no campo visual foi definido como sendo consistente com glaucoma quando foram identificados o parâmetro do GHT fora dos limites normais e um conjunto de três ou mais pontos com um  $p < 5\%$ , com pelo menos um deles com um  $p < 1\%$  no gráfico de desvio padrão<sup>(65)</sup>.

<b>OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS</b>						
<b>OBJETIVOS SECUNDÁRIOS</b>	<b>PARADIGMA</b>	<b>VARIÁVEL</b>	<b>SUB VARIÁVEL</b>	<b>TÉCNICAS DE OBTENÇÃO</b>	<b>INSTRUMENTO</b>	<b>UNIDADE A SER ANALISADA</b>
Testar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a redução da pressão intraocular	Quantitativo	Média da pressão intraocular	Três valores da pressão intraocular	Três medidas subsequentes da pressão intraocular em cada olho, com cálculo da média dos valores	Tonômetro de Goldmann	Pressão intraocular
Explorar potenciais causas cardiovasculares para alterações neurooftalmológicas em pacientes chagásicos	Quantitativo	Médias dos parâmetros cardiológicos dos pacientes chagásicos	Medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, índice de disfunção de ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo direito, volume sistólico final de ventrículo direito, volume diastólico final do ventrículo direito	Análises de Ressonância magnética cardíaca, através do sistema Sigma HDx1,5-T, sincronizadas ao eletrocardiograma	Aparelho de Ressonância magnética cardíaca	Função e estrutura cardíacas

#### 4.9 Cálculo do Poder da Amostra

Para a estimativa do tamanho da amostra, foi utilizado o desvio padrão da média da relação escavação/disco vertical em olhos de pacientes normais e de pacientes com insuficiência cardíaca, conforme encontrado em estudo prévio<sup>(16)</sup>, visto que não há, na literatura, estudos que avaliem estas alterações na doença de Chagas. Foi calculado que 39 indivíduos em cada grupo seriam necessários, de modo a ter 80% de potência (alfa=5%), para detectar uma diferença de 0,1 na relação escavação/disco vertical entre os grupos. Foi considerado um desvio padrão de 0,19 no grupo caso e 0,15 no grupo controle, uma correlação entre os dois olhos do mesmo indivíduo de 0,85 e um nível de significância estatística de 0,05%.

#### 4.10 Análise Estatística

As variáveis categóricas a seguir foram descritas em percentuais: raça, gênero, presença de comorbidades, uso de medicações sistêmicas, forma clínica da doença de Chagas, alterações do nervo óptico sugestivas de glaucoma, presença de hemorragia papilar, afinamento localizado da rima neural, palidez do nervo óptico, defeito localizado da camada de fibras nervosas e presença do desfecho primário.

Para as seguintes variáveis numéricas, foram utilizadas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão), após avaliação por testes de normalidade: idade, parâmetros cardíacos obtidos por ressonância magnética cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, pressão arterial média, pressão de perfusão do nervo óptico, frequência cardíaca, acuidade visual corrigida, equivalente esférico, pressão intraocular, espessura central da córnea, relação escavação/disco horizontal, relação escavação/disco vertical e variáveis obtidas pelo exame de tomografia de coerência óptica.

Para as variáveis numéricas MD e PSD do exame de campo visual, foram utilizadas as medidas de mediana e de intervalo interquartil, uma vez que essas variáveis não apresentaram característica de normalidade nos testes realizados.

A avaliação por testes de normalidade foi realizada pela análise dos histogramas, *skewness*, kurtosis, testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar as proporções entre o grupo com chagásico e controle nas seguintes análises: raça, gênero, presença de comorbidades, presença de alterações do nervo óptico sugestivas de glaucoma, presença de hemorragia papilar, afinamento localizado da rima neural, palidez do nervo óptico, defeito localizado da camada de fibras nervosas e ocorrência do desfecho primário. Nos casos em que o “*n*” foi inferior a cinco em alguma das caselas, foi usado o teste Exato de Fisher.

O Teste T foi usado para comparação entre as médias do grupo chagásico e controle nas seguintes análises: idade, pressão arterial sistólica e diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca e na comparação das médias dos parâmetros cardiológicas obtidos por ressonância magnética cardíaca nos pacientes com doença de Chagas que apresentaram desfecho primário positivo e negativo.

Optou-se pela Equação de Estimativa Generalizada, com erro padrão robusto, nas análises em que os dois olhos do mesmo indivíduo foram usados nas comparações: acuidade visual corrigida, equivalente esférico, pressão intraocular, espessura central de córnea, pressão de perfusão do nervo óptico, relação escavação/disco vertical, relação escavação/disco horizontal, MD e PSD do exame de campo visual e nas medidas obtidas pelo exame de tomografia de coerência óptica.

Foi usada a análise de variância (ANOVA), na comparação das médias dos parâmetros cardiológicos entre os grupos com doença de Chagas nas seguintes formas: forma cardíaca com disfunção ventricular, forma cardíaca sem disfunção ventricular e forma indeterminada.

Valores de probabilidade bicaudais menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O *software* SPSS 21.0 para *Windows* (SPSS inc, Chicago, Il) foi utilizado para a análise estatística dos dados.

#### **4.11 Aspectos Éticos**

O presente estudo está de acordo com as normas da resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital São Rafael e está na Plataforma Brasil sob o número 31156514.8.0000.0048, parecer 731.162. (Anexo A) Os pacientes ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento

livre e esclarecido no qual o estudo, suas finalidades e metodologia foram explicados com clareza de acordo com a Resolução CONEP nº 196 de 1996 do Ministério da Saúde (Apêndice A). Os participantes foram beneficiados com avaliação e orientação quanto a possíveis doenças e alterações oftalmológicas. Não houve qualquer risco para os participantes da pesquisa, visto que não fazem parte do protocolo exames invasivos ou procedimentos intervencionistas.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características clínicas e demográficas

A população estudada foi de 41 casos e 41 controles não chagásicos. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à idade, gênero, presença de diabetes melitus e relato de acidente vascular cerebral, como demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características clínicas e demográficas

	Chagásicos	Controles	Valor de P
N	41	41	
Idade	59 ± 8	59 ± 9	0,96 **
Cor			
Pardo	20 (49%)	19 (46%)	
Negro	17 (41%)	14 (34%)	0,43 †
Branco	4 (10%)	8 (20%)	
Sexo feminino	26 (63%)	26 (63%)	1 †
Hipertensão arterial*	32 (78%)	16 (39%)	< 0,001 †
Diabetes mellitus*	4 (9%)	1 (2%)	0,18 †
Acidente vascular cerebral*	4 (9%)	1 (2%)	0,18 †
Pressão arterial sistólica (mmHg)	136 ± 22	140 ± 21	0,45 **
Pressão arterial diastólica (mmHg)	83 ± 13	84 ± 13	0,64 **
Pressão arterial média (mmHg)	101 ± 16	103 ± 14	0,53 **
Frequência cardíaca (bpm)	61 ± 11	75 ± 11	< 0,001 **

\*Informação colhida por relatos dos pacientes \*\*Valor de P calculado pelo teste T, † Valor de P calculado pelo Qui-quadrado, Exato de Fisher.

No momento do exame, a média da pressão arterial não mostrou diferença significativa entre os grupos. A frequência cardíaca e o relato de hipertensão arterial sistêmica foram os únicos parâmetros que apresentaram diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

As medicações mais utilizadas em ambos os grupos foram os antagonistas dos receptores da angiotensina II, seguidos pelos  $\beta$  bloqueadores e hidroclorotiazida no grupo com doença de Chagas e pela hidroclorotiazida e bloqueadores dos canais de cálcio no grupo controle, como listado na Tabela 2.

**Tabela 2 - Medicções usadas**

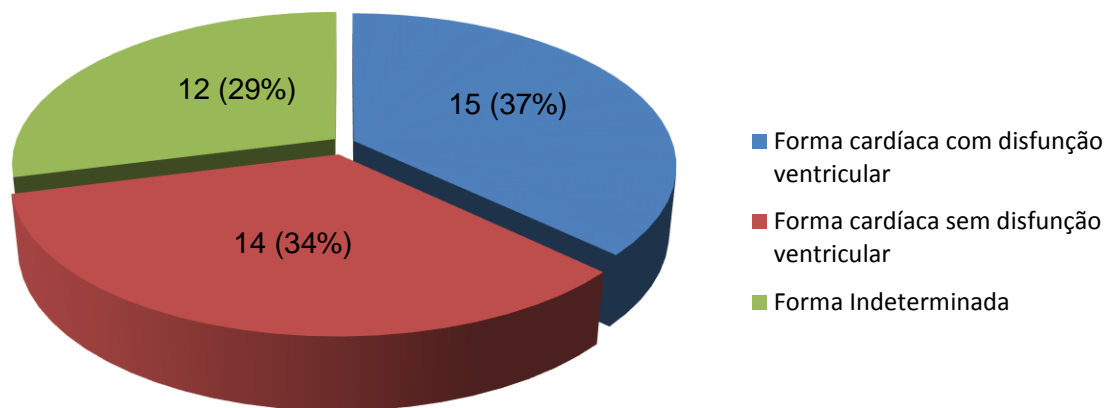
	Chagásicos	Controles
Antagonista dos receptores da angiotensina	21 (51%)	12 (29%)
$\beta$ bloqueadores	20 (49%)	2 (5%)
Diuréticos	Hidroclorotiazida	6 (15%)
	Furosemida	0
	Espironolactona	0
Inibidores da ECA	9 (22%)	2 (5%)
Antiagregantes plaquetários	4 (10%)	1 (2%)
Antiarrítmicos	6 (15%)	1 (2%)
Bloqueadores dos canais de cálcio	3 (7%)	5 (12%)
Anticoagulantes	3 (7%)	0
Digoxina	2 (5%)	0
Outros	10 (24%)	6 (15%)

\*Abreviaturas: ECA- Enzima conversora da angiotensina

## 5.2 Características relacionadas à doença cardiovascular em chagásicos

Dos 41 pacientes com doença de Chagas estudados, 15 pacientes (37%) apresentavam doença de Chagas com forma cardíaca e disfunção de ventrículo esquerdo; 14 pacientes (34%) apresentavam doença de Chagas forma cardíaca sem disfunção de ventrículo esquerdo e 12 pacientes (29%) apresentavam forma indeterminada (Gráfico 1).

**Gráfico 1 - Distribuição dos indivíduos chagásicos de acordo com a forma clínica**



Os resultados obtidos por ressonância magnética cardíaca dos pacientes com doença de Chagas mostraram diferença significativa entre as formas clínicas da doença, nos seguintes parâmetros: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção de ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo e volume diastólico final do ventrículo esquerdo, como demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3** - Parâmetros cardiológicos dos pacientes com doença de Chagas obtidos por Ressonância Magnética Cardíaca

	Forma cardíaca com disfunção ventricular	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma indeterminada	Valor de P
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	38 ± 18	67 ± 7	69 ± 7	<0,01*
Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ml)	155 ± 90	41 ± 14	39 ± 12	<0,01*
Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml)	231 ± 79	122 ± 27	124 ± 23	<0,01*
Fração de ejeção do ventrículo direito (%)	49 ± 16,7	59 ± 10	66 ± 7,7	<0,01*
Volume sistólico final do ventrículo direito (ml)	57 ± 29	54 ± 29	35 ± 13	0,08
Volume diastólico final do ventrículo direito (ml)	113 ± 37	108 ± 34	102 ± 22	0,66

\*Valor de P calculado através de análise de variância (ANOVA).

### 5.3 Resultados do exame oftalmológico

O exame oftalmológico dos pacientes mostrou diferença significativa entre os chagásicos e controles nos valores de acuidade visual, relação escavação/disco vertical e relação escavação/disco horizontal conforme avaliação pela retinografia. Os demais parâmetros não mostraram diferença significativa entre os grupos. (Tabela 4)



**Tabela 4 - Resultados do exame oftalmológico**

	Chagásicos	Controles	Valor de P
Acuidade visual corrigida	0,84 ± 0,2	0,93 ± 0,2	0,04*
Equivalente esférico (D)	1,36 ± 1,1	1,14 ± 1,2	0,35
Pressão intraocular (mmHg)	14,5 ± 3,7	14,0 ± 3,5	0,53
Pressão de perfusão ocular (mmHg)	53 ± 10,6	54 ± 10,6	0,41
Espessura central da córnea (µm)	520 ± 35,6	521 ± 31,7	0,97
Relação escavação/disco vertical	0,57 ± 0,2	0,40 ± 0,2	0,02*
Relação escavação/disco horizontal	0,53 ± 0,2	0,45 ± 0,2	0,04*

\*Valor de P calculado por Equação de estimativa generalizada

À gonioscopia, nenhum dos pacientes apresentou estreitamento angular.

Na avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, foi observada presença de aumento da escavação do nervo óptico sugestiva de glaucoma, de acordo com os critérios anteriormente estabelecidos, em 13 pacientes (32%) do grupo com doença de Chagas e 02 (5%) do grupo controle ( $p=0,003$ , Exato de Fisher). Dos chagásicos com este achado, 07 pacientes apresentavam a forma cardíaca com disfunção ventricular; 02, a forma cardíaca sem disfunção ventricular e 04, a forma indeterminada. (Figura 12)



**Figura 12 - Escavação aumentada sugestiva de glaucoma paciente chagásico**

Hemorragia peripapilar foi observada em 03 olhos de 03 pacientes chagásicos (7%) e em nenhum dos controles ( $p=0,08$ , Exato de Fisher). Dos pacientes que apresentaram hemorragia peripapilar no momento do exame, nenhum deles relatava uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. No grupo chagásico, 01 paciente apresentava forma cardíaca com disfunção ventricular e 02, forma cardíaca sem disfunção ventricular (Figura 13).



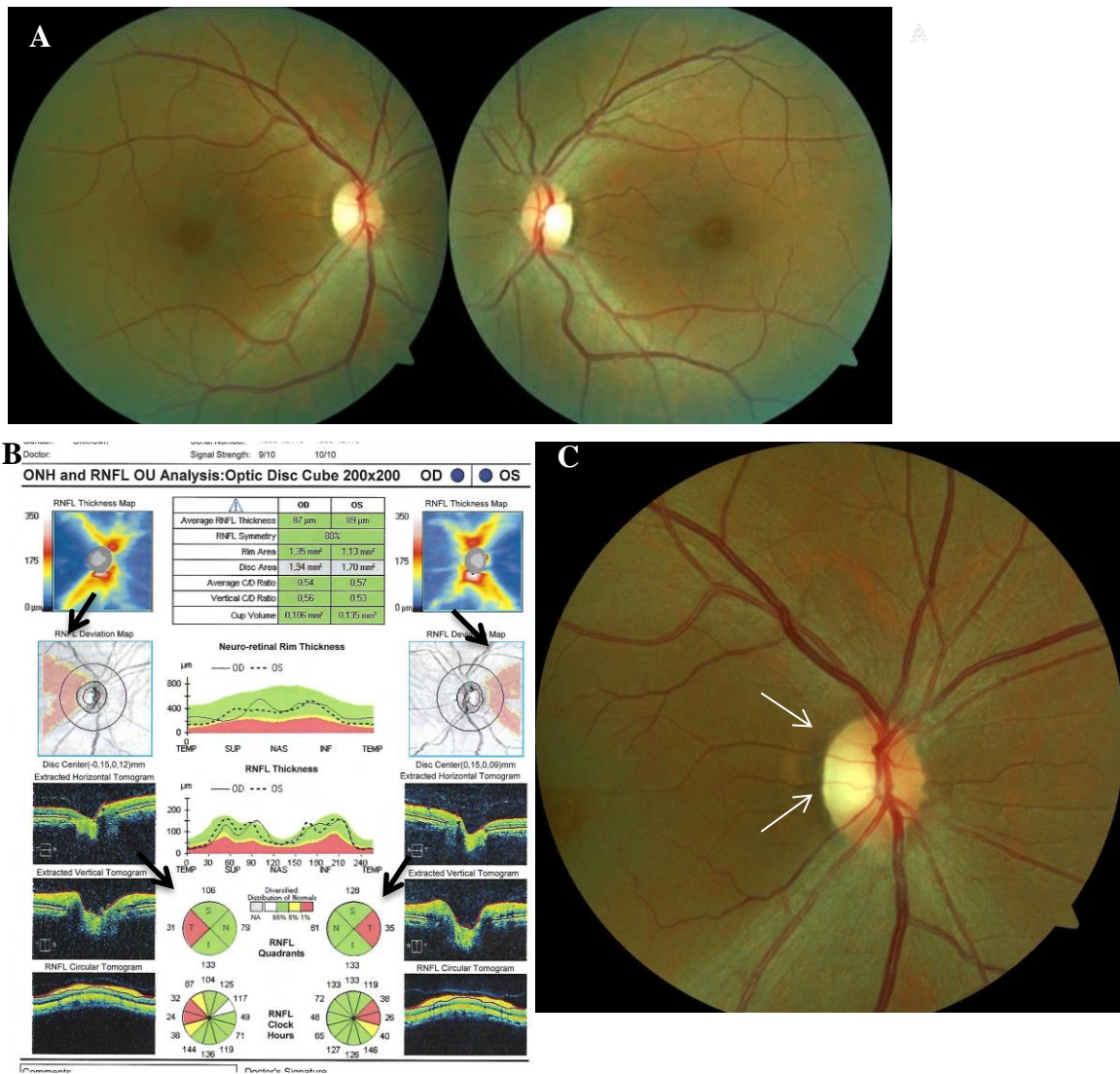
**Figura 13** - Hemorragia peripapilar em paciente chagásico (seta)

Defeito localizado da camada de fibras nervosas foi detectado em 05 olhos de 04 pacientes chagásicos (10%) e em 01 olho de 01 paciente controle (2%) ( $p=0,36$ , Exato de Fisher). Dentre os pacientes que mostraram defeito localizado da camada de fibras nervosas, 03 apresentavam forma cardíaca com disfunção ventricular; 01, forma cardíaca sem disfunção ventricular e 01, forma indeterminada (Figura 14).



**Figura 14** - Defeitos localizados na camada de fibras nervosas da retina em dois pacientes chagásicos (setas)

Palidez do nervo óptico foi observada em 03 olhos de 02 pacientes do grupo com doença de Chagas (5%) e em nenhum dos controles ( $p=0,15$ , Exato de Fisher). Um dos pacientes apresentou palidez temporal localizada em ambos os nervos ópticos e tinha a forma indeterminada da doença de Chagas. O outro mostrou palidez generalizada do nervo óptico em um dos olhos, relatava história de hipertensão arterial e acidente vascular cerebral e apresentava a forma cardíaca sem disfunção ventricular (Figura 15).



**Figura 15** - A- Retinografia 45 graus mostra palidez temporal localizada em ambos os nervos ópticos com defeito correspondente da camada de fibras nervosas B-Tomografia de coerência óptica mostrando defeito temporal da camada de fibras nervosas (setas) C- Retinografia 30 graus mostra palidez do nervo óptico com mais detalhes (setas)

Exames de campo visual computadorizado que atenderam aos critérios de confiabilidade foram possíveis em 61 olhos de pacientes chagásicos e em 63 olhos dos controles. Nos pacientes chagásicos, a mediana do parâmetro MD foi -4,25 dB, com intervalo interquartil de -6,56 a -2,59 dB, e, nos controles, foi -2,00 dB (-3,39 a -0,88), ( $p = 0,003$ , equação de estimativa generalizada). A mediana do parâmetro PSD foi 2,64 dB (1,86 a 4,47) nos chagásicos e 1,86 dB (1,54 a 2,58) nos controles ( $p = 0,005$ , equação de estimativa generalizada). Um padrão compatível com alteração neurológica foi identificado em um paciente com hemianopsia temporal em campo visual direito e hemianopsia nasal em campo esquerdo, que relatava história de acidente vascular cerebral.

O gráfico de horas de horas de relógio do exame de tomografia de coerência óptica revelou diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, em 14 pacientes (34%) no grupo chagásico e 06 pacientes (15%) no grupo controle ( $p= 0,70$ , Qui-quadrado), como pode ser observado na tabela 5. Dos chagásicos, 05 pacientes apresentavam forma cardíaca com disfunção ventricular; 04, forma cardíaca sem disfunção ventricular e 05, forma indeterminada.

**Tabela 5** - Resultados discriminados dos parâmetros definidores das alterações neurooftalmológicas

	Chagásicos	Controles	Valor de P*
Aumento da escavação sugestiva de glaucoma	13 (38%)	02 (5%)	0,003**
Hemorragia peripapilar	03 (7%)	-	0,08
Afinamento localizado da rima neural	02 (5%)	-	0,15
Defeito localizado da camada de fibras nervosas	04 (10%)	01 (2%)	0,36
Palidez do nervo óptico	02 (5%)	-	0,15
Diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar	14 (34%)	06 (15%)	0,70

N equivale ao número de pacientes \*Valor de P calculado por Qui-quadrado \*\*

Ainda no impresso do algoritmo “disco óptico 200x200” da tomografia de coerência óptica, é possível observar que houve diferença significativa entre os grupos caso e controle nos parâmetros: área da rima neural, relação escavação/disco média, relação escavação/disco vertical, espessura global da camada de fibras nervosas e espessura da camada de fibras nervosas inferior, como estão dispostos na Tabela 6.

**Tabela 6** - Resultados da tomografia de coerência óptica do nervo óptico e da camada de fibras nervosas

	Chagásicos	Controles	Valor de P*
Área da rima (mm <sup>2</sup> )	1,24 ± 0,19	1,37 ± 0,23	0,03**
Área do disco	1,96 ± 0,45	1,93 ± 0,38	0,72
Relação escavação/disco média	0,56 ± 0,14	0,49 ± 0,17	0,02**
Relação escavação/disco vertical	0,54 ± 0,14	0,48 ± 0,16	0,04**
Volume da escavação (mm <sup>2</sup> )	0,22 ± 0,19	0,17 ± 0,17	0,14
Simetria da CFN	81 ± 13,4	85 ± 10,4	0,13
Espessura global da CFN (µm)	89 ± 9,7	94 ± 10,9	0,03**
Espessura da CFN superior (µm)	111 ± 17,5	117 ± 18,3	0,13
Espessura da CFN nasal (µm)	72 ± 9,7	71 ± 10,3	0,46
Espessura da CFN inferior (µm)	113 ± 17,4	121 ± 19,7	0,05**
Espessura da CFN temporal (µm)	61 ± 12,7	65 ± 11,7	0,13

Abreviatura: CFN- camada de fibras nervosas \*Valor de P calculado por Equação de estimativa generalizada  
 \*\*Valor de P significante.

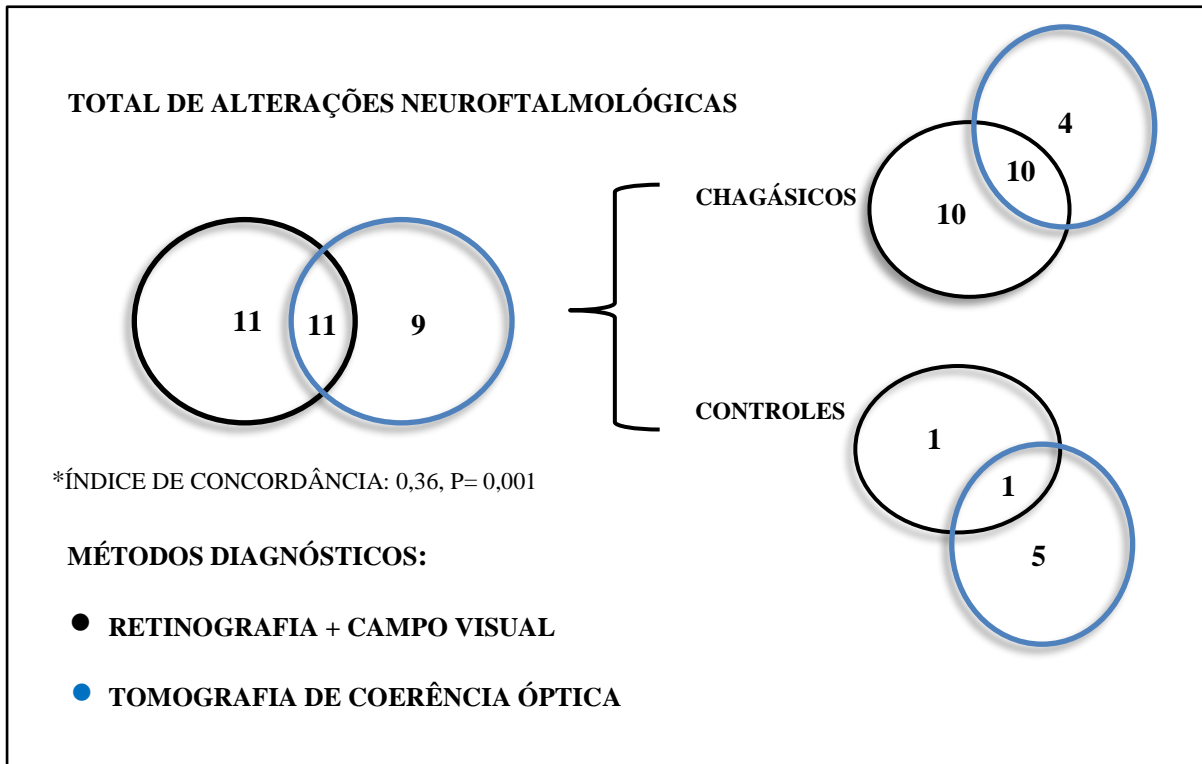
## 5.4 Desfecho Primário

### 5.4.1 Presença de Alterações Neuroftalmológicas

No grupo com doença de Chagas, 24 pacientes (59%) apresentaram o desfecho primário, enquanto, nos controles, essa proporção foi de 07 pacientes (17%),  $p \leq 0,01$  (Qui-quadrado).

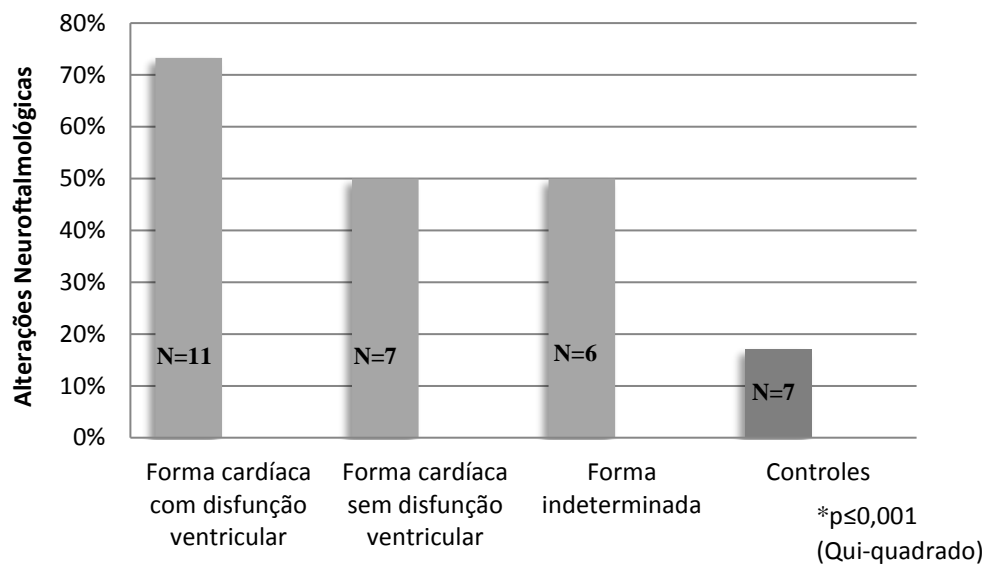
A análise da retinografia associada ao exame de campo visual foi responsável pela detecção de alterações neuroftalmológicas em 22 pacientes, sendo 20 chagásicos e 02 controles. A tomografia de coerência óptica, por sua vez, foi responsável pela detecção do desfecho primário em 20 pacientes, sendo 14 chagásicos e 06 controles. A análise de retinografia associada ao campo visual e a tomografia de coerência óptica mostraram, conjuntamente, alterações neuroftalmológicas em 11 pacientes, sendo 10 chagásicos e 01 controle. O percentual de concordância entre os exames, considerando todo o grupo, foi de 36%,  $p 0,001$  (Gráfico 2).

**Gráfico 2** - Número de pacientes diagnosticados com alterações neuroftalmológicas, pelos métodos de exame: retinografia associada ao campo visual e tomografia de coerência óptica, no grupo total e nos grupos controle e chagásico, separadamente



No gráfico 3, é possível observar a comparação entre as formas clínicas dos pacientes com doença de Chagas e controles que apresentaram o desfecho primário positivo. As alterações foram mais frequentes em chagásicos com disfunção ventricular do que nos demais subgrupos [11 pacientes (73%), forma cardíaca com disfunção ventricular; 07 pacientes (50%), forma cardíaca sem disfunção ventricular; 06 pacientes (50%), forma indeterminada e 07 pacientes (17%), controles;  $p < 0,001$ , Qui-Quadrado].

**Gráfico 3** - Comparação entre as formas clínicas dos pacientes que apresentaram alterações neuroftalmológicas



Uma diferença significativa quanto à ocorrência de alterações neuroftalmológicas também é observada quando se comparam, de um lado, o grupo controle, e, de outro, o conjunto composto pelos pacientes com a forma cardíaca sem disfunção ventricular e pelos pacientes com a forma indeterminada [07 pacientes (17%) no grupo controle e 13 pacientes (50%) nas formas cardíaca sem disfunção ventricular e indeterminada agrupadas,  $p=0,005$ , Qui-quadrado]. Porém, quando se comparam, de um lado os pacientes com forma cardíaca e disfunção ventricular, e, de outro, o conjunto composto pelos chagásicos com a forma cardíaca sem disfunção ventricular e pelos pacientes com a forma indeterminada, não se observa uma diferença significativa [11 pacientes (73%) no grupo com forma cardíaca e disfunção ventricular e 13 pacientes (50%) nas formas cardíaca sem disfunção ventricular e indeterminada agrupadas,  $p=0,129$ , Qui-quadrado].

## 5.5 Desfechos secundários

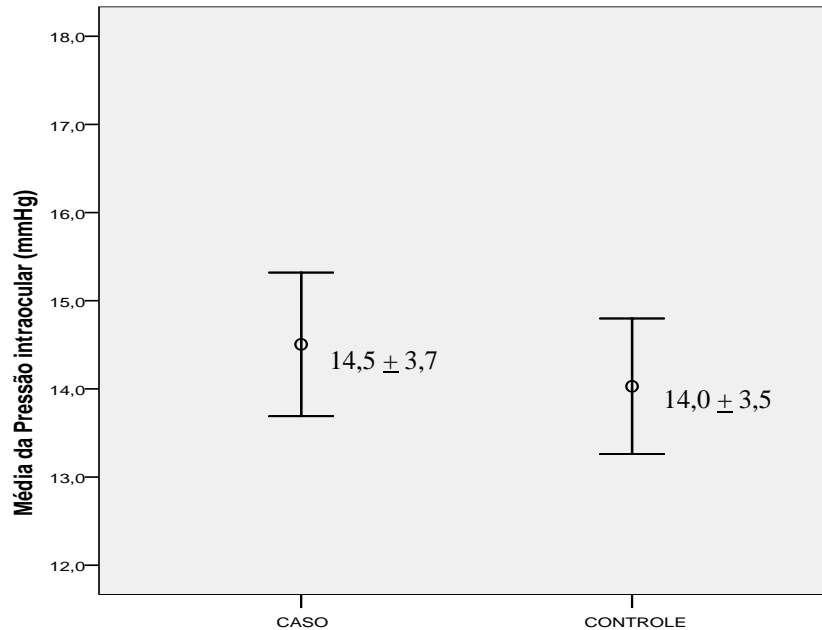
### 5.5.1 Comparação entre os valores de pressão intraocular nos grupos caso e controle

Não houve diferença significativa entre os valores de pressão intraocular dos chagásicos e dos controles (a média da pressão intraocular nos chagásicos foi de  $14,5 \pm 3,7$ mmHg e nos controles,  $14,0 \pm 3,5$ mmHg,  $p=0,53$ , Equação de estimativa generalizada), como pode ser visto no Gráfico 4. Nos pacientes chagásicos com a forma cardíaca e disfunção ventricular, a média



da pressão intraocular foi de  $13,8 \pm 3,3$  mmHg; na forma cardíaca sem disfunção ventricular,  $14,4 \pm 2,3$  mmHg; e, na forma indeterminada,  $15,5 \pm 5$  mmHg ( $p=0,57$ , ANOVA).

**Gráfico 4** - Comparação das médias da pressão intraocular entre os chagásicos e os controles



$p^*=0,53$ , Equação de estimativa generalizada

Por sua vez, a média da pressão intraocular nos pacientes que tiveram alterações neuroftalmológicas foi de  $15,6 \pm 0,8$  mmHg e de  $13,9 \pm 0,4$  mmHg nos que não apresentaram alterações ( $p=0,07$ , Equação de estimativa generalizada). A média da pressão de perfusão ocular nos pacientes que tiveram alterações neuroftalmológicas foi de  $53,6 \pm 1,34$  mmHg e de  $53,0 \pm 2,2$  mmHg nos que não apresentaram alterações ( $p=0,83$ , Equação de estimativa generalizada).

#### 5.5.2 Comparação dos parâmetros cardiológicos obtidos por ressonância magnética cardíaca nos pacientes chagásicos em relação ao desfecho primário

Quando comparados os parâmetros cardiológicos obtidos por ressonância magnética cardíaca entre os chagásicos com desfecho primário positivo e negativo, observa-se que apenas a fração de ejeção do ventrículo direito mostrou diferença significativa entre os grupos (Tabela 7).

**Tabela 7** - Comparação das médias dos parâmetros cardiológicos obtidos por Ressonância magnética cardíaca nos pacientes com doença de Chagas que apresentaram alterações neurooftalmológicas

	Desfecho Primário		Valor de P*
	Positivo	Negativo	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	55 ± 21	62 ± 14	0,27
Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ml)	92 ± 90	60 ± 47	0,19
Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml)	170 ± 83	145 ± 50	0,28
Fração de ejeção do ventrículo direito (%)	54 ± 16	63 ± 8	0,05
Volume sistólico final do ventrículo direito (ml)	53 ± 28	44 ± 23	0,23
Volume diastólico final do ventrículo direito (ml)	112 ± 35	102 ± 25	0,32

\*Valor de P calculado por teste T .

## 6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a demonstrar a ocorrência de alterações neuroftalmológicas no segmento posterior de pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Foram encontradas alterações no nervo óptico sugestivas de glaucoma, hemorragia peripapilar, afinamento localizado da rima neural, palidez do nervo óptico, defeito localizado na camada de fibras nervosas e diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar.

As disfunções cardíacas, em especial, a insuficiência cardíaca, têm sido relacionadas a neuropatias ópticas isquêmicas e, mais recentemente, às neuropatias glaucomatosas<sup>(95)</sup>. O fluxo sanguíneo na artéria oftálmica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica mostrou velocidade diastólica mais baixa e índice de resistência mais alto, quando comparados ao grupo controle, o que demonstra a presença de vasoconstricção orbital em resposta ao baixo débito cardíaco<sup>(46)</sup>. Já está estabelecido que, em pacientes com glaucoma, fatores vasculares podem influenciar no desenvolvimento da doença<sup>(96,97)</sup>.

Entretanto, o presente estudo mostra uma perspectiva diferente para os pacientes com doença de Chagas. A análise comparativa dos resultados do exame de ressonância magnética cardíaca, entre o subgrupo dos pacientes chagásicos que apresentaram alterações neuroftalmológicas e os que não apresentaram, mostrou diferença apenas na fração de ejeção do ventrículo direito, o que, diante dos outros parâmetros cardiológicos, estima-se tenha sido um achado fortuito. É importante também observar que, tanto os pacientes que apresentaram alterações neuroftalmológicas, quanto os que não apresentaram, mostraram fração de ejeção de ventrículo direito dentro dos parâmetros considerados normais.

Aliado a este fato, apesar do aparente aumento da prevalência das alterações neuroftalmológicas nos pacientes com disfunção ventricular, não foi encontrada diferença significativa quando comparados o subgrupo de pacientes chagásicos com disfunção ventricular e o conjunto composto pelos chagásicos com a forma cardíaca sem disfunção ventricular e pelos chagásicos com a forma indeterminada. Porém, quando comparados o grupo controle com o conjunto composto pelos chagásicos com a forma cardíaca sem disfunção ventricular e pelos chagásicos com a forma indeterminada, foi encontrada diferença significativa em relação à prevalência de alterações neuroftalmológicas, o que sugere uma possível atuação da doença de Chagas no segmento posterior ocular, independente da cardiopatia.

A avaliação da pressão de perfusão ocular média também não apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem alterações neuroftalmológicas. Esse achado reforça a hipótese de que outros fatores, diversos da pressão de perfusão ocular, contribuíram para o aparecimento das lesões neuroftalmológicas.

A etiologia para os achados neuroftalmológicos na doença de Chagas ainda carece de maiores investigações. Após cerca de um século de pesquisa, o mais intrigante desafio para entender a fisiopatologia da doença de Chagas, ainda se encontra no complexo relacionamento entre hospedeiro e parasita<sup>(98)</sup>. O parasitismo intenso, característico da fase aguda, é controlado pela resposta imune contra o *T. cruzi*, estabelecendo-se uma infecção crônica com baixa parasitemia. Porém, não ocorre eliminação definitiva do parasito, o que é conhecido como “imunidade não estéril”<sup>(99)</sup>. Esse dado é confirmado pela observação de que os pacientes com doença de Chagas, em uso de imunossuppressores pós-transplante cardíaco ou com síndrome da imunodeficiência adquirida, apresentam exacerbação da infecção, com aumento da parasitemia, parasitismo tecidual e sinais clínicos de doença parasitária<sup>(100,101)</sup>.

A inflamação sistêmica, secundária à doença de Chagas, também foi alvo de estudos que demonstraram a associação da lesão ao endotélio vascular com o aumento de marcadores inflamatórios, como as endotelinas e citocinas<sup>(17,98)</sup>. O aumento da expressão da endotelina 1 na doença de Chagas amplia a resposta inflamatória, ao mesmo tempo, que a resposta inflamatória aumenta a expressão da endotelina 1<sup>(98)</sup>. Estudos têm demonstrado que a doença vascular induzida pela infecção do *T. Cruzi* não está limitada ao coração; ela faz parte de uma patogênese sistêmica com envolvimento de vários órgãos, em uma vasculite generalizada<sup>(17)</sup>. Essa vasculopatia se manifesta por vasoespasmo, diminuição do fluxo sanguíneo, isquemia focal, bem como aumento da agregação plaquetária e dos níveis plasmáticos de tromboxane A<sub>2</sub> e de endotelinas<sup>(17)</sup>.

O aumento dos níveis sanguíneos das endotelinas tem sido relacionado à ocorrência de vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo na coroide e no nervo óptico<sup>(95)</sup>. A atuação da endotelina 1 no olho tem sido alvo de pesquisas recentes, devido à relação observada entre o aumento da expressão desse peptídeo e uma possível atuação no glaucoma e em outras doenças neurodegenerativas<sup>(19)</sup>. Em modelos experimentais, a administração crônica da endotelina 1 foi associada a uma neuropatia similar ao glaucoma<sup>(103)</sup>. Estudo que avaliou a injeção da endotelina 1 na região anterior ao nervo óptico de ratos mostrou uma redução de 38% do fluxo sanguíneo

local, em relação ao olho contralateral<sup>(103)</sup>. Após oito semanas, houve aumento da escavação do nervo óptico e diminuição do volume da rima neural. O fluxo sanguíneo e as alterações morfológicas foram independentes de variações na pressão intraocular<sup>(103)</sup>.

Além do aumento dos mediadores inflamatórios acima descritos, a inflamação decorrente da infecção pelo *T. Cruzi* foi apontada como causadora de diversas alterações oculares na fase aguda da doença, como edema papilar, hemorragia retiniana, uveíte posterior, iridociclite e glaucoma<sup>(10)</sup>. Neuropatias ópticas infecciosas geralmente evoluem com sequelas no nervo óptico e na camada de fibras nervosas, o que varia desde pequenas reduções na espessura média da camada de fibras nervosas da retina à atrofia do nervo óptico com diminuição acentuada da acuidade visual<sup>(26)</sup>. Muitos casos de uveítes infecciosas, por sua vez, estão relacionados a aumentos transitórios da pressão intraocular que podem gerar perdas difusas e localizadas na camada de fibras nervosas. Estas perdas podem não ser progressivas, mas deixarem danos irreversíveis no nervo óptico e na camada de fibras nervosas. Dessa forma, somente por meio de uma avaliação longitudinal é que um quadro de perda progressiva da camada de fibras nervosas da retina poderia ser diferenciado de um quadro de sequela devido à inflamação ocorrida na fase aguda da infecção nos pacientes chagásicos.

No sistema nervoso central, sabe-se que a inflamação sistêmica pela doença de Chagas tem sido associada à atrofia cerebral a longo prazo, independente da doença cardíaca<sup>(84)</sup>. Estudo que avaliou o volume total cerebral, por meio de tomografia cerebral computadorizada, em pacientes com cardiomiopatia chagásica comparados com controles portadores de outras cardiopatias, mostrou que o volume total cerebral foi significativamente menor em pacientes com cardiomiopatia chagásica do que em controles com outras cardiopatias. A hipótese para justificar este achado foi que a inflamação crônica, relacionada aos altos níveis de interleucinas e interferon alfa decorrentes da doença de Chagas<sup>(104,105)</sup>, poderia constituir a base de um mecanismo para uma forma progressiva de atrofia cerebral<sup>(84)</sup>.

Nessa linha de pesquisa, os resultados do presente estudo sugerem a hipótese de que a doença de Chagas, em si, aumenta a chance de ocorrência de alterações neuroftalmológicas, independente das disfunções ventriculares eventualmente associadas.

Em uma análise mais aprofundada dos achados que colaboraram para ocorrência do desfecho primário, as alterações do nervo óptico sugestivas de glaucoma foram observadas em 32% dos

chagásicos e não se relacionaram ao aumento da pressão intraocular. Embora o diagnóstico de glaucoma de baixa pressão intraocular venha sendo atualmente questionado, devido à dificuldade em monitorar a pressão intraocular durante as 24h<sup>(106)</sup>, é notório que esse tipo de glaucoma apresenta características peculiares<sup>(107)</sup>. A hemorragia peripapilar é cinco vezes mais frequente em pacientes com glaucoma de baixa pressão do que no glaucoma de pressão alta<sup>(107)</sup>. Defeitos de campo visual em áreas próximas à fixação (visão central) também são mais frequentes nos pacientes com glaucoma de baixa pressão<sup>(107)</sup>. Condições como pressão arterial excessivamente baixa, síndromes vasoespásticas, situações de hipóxia aguda, como choques hemodinâmicos, dentre outras, parecem estar associadas à redução do fluxo sanguíneo para o nervo óptico e à progressão de lesões glaucomatosas nestes casos<sup>(15,108)</sup>.

Em estudo que avaliou pacientes com insuficiência cardíaca de diversas etiologias, foi encontrada uma prevalência de 10% de glaucoma<sup>(16)</sup>. No presente estudo, alterações sugestivas de glaucoma em pacientes com forma cardíaca e disfunção ventricular foram observadas em 07 pacientes (47%). Embora os parâmetros utilizados para a classificação de “nervo óptico suspeito de glaucoma” tenham sido semelhantes entre os dois estudos, a suspeita para a diferença nos resultados encontrados recai sobre a diversidade na composição das amostras. No estudo de Meira-Freitas e cols.<sup>(16)</sup>, foram incluídos pacientes com insuficiência cardíaca de diversas etiologias, inclusive a chagásica, a qual correspondia a apenas 33% da amostra. No estudo atual, foram avaliados somente pacientes chagásicos. Os resultados do presente estudo mostram uma maior prevalência de alterações no nervo óptico em pacientes com doença de Chagas, o que ocorreu independente da função ventricular e pode ter influenciado na diferença observada entre os resultados desse trabalho e os de Meira-Freitas e cols. Outro aspecto a ser considerado, é a distribuição racial da amostra, a qual contou, no presente trabalho, com 90% de negros e pardos no grupo caso e 80%, no grupo controle. Meira-Freitas e cols.<sup>(16)</sup> descreveram uma amostra que apresentava 50% de negros no grupo caso e 43% no grupo controle (não houve classificação de pardos no referido estudo). Sabe-se que a prevalência de glaucoma mostrou-se aumentada em negros e pardos em diversos estudos populacionais<sup>(12,14,31,36,109)</sup>.

A perda aguda e não progressiva de fibras nervosas decorrente de situações de aumento transitório da pressão intraocular, constitui-se em um diagnóstico diferencial desafiador do glaucoma de baixa pressão e não pode ser excluído por este estudo. A presença de hemorragia

peripapilar, entretanto, sinaliza uma situação de possível progressão entre os casos de alterações do nervo óptico encontradas.

A ocorrência de hemorragia peripapilar, embora não seja exclusivamente associada ao glaucoma, é muito rara em pacientes não glaucomatosos<sup>(4)</sup>. Pode ocorrer, contudo, em situações de descolamento posterior do vítreo, diabetes, hipertensão arterial, papilite e discrasias sanguíneas<sup>(110)</sup>. No estudo atual, nenhum dos três pacientes que apresentaram hemorragia peripapilar referiu uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. É importante salientar que a presença de hemorragia peripapilar sugere uma lesão recente e progressiva<sup>(35)</sup>, ao invés de uma seqüela de lesões ocorridas na fase aguda da doença de Chagas. A identificação de dois dos três casos de hemorragia peripapilar em pacientes chagásicos sem disfunção ventricular reafirma a dissociação entre os achados neuroftalmológicos e a presença de disfunção ventricular na doença de Chagas, discutida anteriormente.

Os casos encontrados de afinamento localizado da rima neural, defeito localizado na camada de fibras nervosas e diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar sugerem sofrimento das fibras nervosas da retina, culminando com diminuição ou perda localizada dessas fibras<sup>(4)</sup>. Não é possível definir o estado evolutivo destas alterações sem o acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo. Alterações como as citadas também podem ser secundárias a aumentos agudos da pressão intraocular, como em uveítes hipertensivas e em outras lesões inflamatórias e podem não apresentar progressão, após resolução do quadro que as motivou<sup>(25)</sup>.

A palidez do nervo óptico ocorreu em dois pacientes chagásicos. Um deles tinha relato de acidente vascular cerebral, o qual pode cursar, a depender da localização afetada, com atrofia do nervo óptico<sup>(2)</sup>. O outro caso apresentava palidez bitemporal com diminuição da espessura da camada de fibras nervosas no quadrante temporal de ambos os olhos. Apesar de o quadro também poder se relacionar a sequelas de lesões inflamatórias progressas, sabe-se que um padrão semelhante ao encontrado neste paciente foi descrito na literatura em portadores de disautonomia familiar<sup>(23)</sup>. Nesses indivíduos, observou-se diminuição da acuidade visual associada a neuropatia óptica com redução difusa da espessura da camada de fibras nervosas da retina, especialmente no quadrante temporal. Palidez temporal do nervo óptico também esteve presente em alguns casos<sup>(23)</sup>. Essas alterações foram confirmados pelo exame de tomografia de coerência óptica e pelo estudo anátomo-patológico<sup>(111,112)</sup>. Em pacientes com doença de Chagas,

variações no funcionamento pupilar e na pressão intraocular foram atribuídas às disfunções autonômicas<sup>(21,22)</sup>, porém não foram encontradas alterações fundoscópicas relacionadas a estes achados.

É importante salientar, entretanto, que a maior parte dos estudos oftalmológicos disponíveis na literatura sobre a doença de Chagas, devido à época em que foram realizados, não contaram com tecnologias mais recentes e atualmente disponíveis, como a retinografia e a tomografia de coerência óptica. Este fato limita, em parte, a comparação dos resultados do presente trabalho com os apresentados nas publicações anteriores, uma vez que a tomografia de coerência óptica tem se mostrado capaz de mostrar alterações estruturais sutis no nervo óptico e na camada de fibras nervosas, e a retinografia permite uma análise mais detalhada do fundo de olho em momentos posteriores ao exame<sup>(61)</sup>.

Outro fato a ser considerado na análise das alterações neurooftalmológicas encontradas é a possibilidade de fenômenos tromboembólicos. Na doença de Chagas, a dilatação ventricular, a existência de aneurismas cardíacos, além da fibrilação atrial frequentemente presente, são fontes importantes de trombos murais<sup>(74,113)</sup>. Fenômenos tromboembólicos sistêmicos pulmonares e cerebrais já foram demonstrados em decorrência dessas disfunções em chagásicos<sup>(74,113)</sup>. A etiologia tromboembólica como fator causal de alterações neurooftalmológicas na doença de Chagas, portanto, não pode ser descartada, especialmente nos pacientes com palidez do nervo óptico, em que a neuropatia óptica anterior isquêmica permanece como uma suspeita diagnóstica. Nos demais casos, essa etiologia não se mostra tão provável devido à inexistência de relatos de perda súbita de visão e por não ter sido observado padrão sugestivo de neuropatias isquêmicas agudas nos exames de campo visual.

Na análise dos resultados tomográficos, o achado de diminuição significativa da espessura global da camada de fibras nervosas nos chagásicos, em comparação com os controles, sugeriu a ocorrência de uma perda axonal retiniana em pacientes com doença de Chagas. Pela avaliação tomográfica, também foi observada uma diminuição significativa da espessura da camada de fibras nervosas no quadrante inferior em chagásicos. Embora estes achados possam estar relacionados a outras causas discutidas anteriormente (como sequelas de lesões inflamatórias e de aumentos agudos da pressão intraocular), sabe-se que a redução na espessura global e inferior da camada de fibras nervosas é o parâmetro mais relevante para a análise diagnóstica e de progressão do glaucoma pela tomografia de coerência óptica<sup>(114)</sup>. Esse resultado reforça a



hipótese de que pelo menos parte das alterações encontradas sejam explicadas por uma origem glaucomatosa.

O afinamento da espessura da camada de fibras nervosas, preferencialmente inferior, no glaucoma ocorre devido ao fato de a lesão glaucomatosa se iniciar com diminuição da rima neural e da camada de fibras nervosas inferiores<sup>(4)</sup>. Entre os fatores responsáveis por esta redução, destacam-se: a configuração fisiológica da rima neural – que é mais espessa nos polos superior e inferior, diferenças regionais na estrutura da lâmina cribiforme e presença de axônios com maior diâmetro distribuídos nos polos superior e inferior do disco óptico<sup>(4)</sup>. Alguns estudos têm sugerido que, diante de uma situação de sofrimento de fibras nervosas, há uma perda seletiva dos axônios de maior diâmetro no glaucoma, em relação aos axônios com menor diâmetro<sup>(115,116)</sup>.

Diferenças quantitativas significantes nos dados obtidos pela tomografia de coerência óptica mostraram também uma maior relação escavação/disco média, maior relação escavação/disco vertical e menor área de rima neural. Estes achados confirmam os resultados da análise das retinografias que evidenciaram uma maior escavação papilar entre os chagásicos e podem refletir uma perda que pode ter sido aguda ou progressiva das fibras nervosas, culminando com um aumento da escavação.

No estudo atual, foi encontrada uma prevalência de 17% de alterações neurooftalmológicas entre os controles. Entretanto, se fossem considerados apenas a retinografia e o campo visual – métodos complementares tradicionalmente utilizados nos grandes estudos populacionais para a avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas<sup>(14,31)</sup> – teriam sido encontrados apenas dois pacientes (4,9%), os quais foram classificados como “alterações sugestivas de glaucoma”. Este resultado encontra-se compatível com a literatura que descreve uma prevalência de glaucoma de 3,4% no sul do Brasil<sup>(30)</sup>. No presente estudo, a distribuição da amostra em relação à cor autodeterminada evidenciou um predomínio de negros e pardos nos grupos caso e controle. Em estudo populacional realizado em Barbados, o diagnóstico de glaucoma feito a partir de exames de campo visual e de análise do nervo óptico, após excluir outras patologias, demonstrou uma prevalência de glaucoma de 7% nos negros, 3,3% nas raças miscigenadas e 0,8% nos brancos<sup>(31)</sup>.

Os exames responsáveis pela detecção de alterações neuroftalmológicas apresentaram um índice de concordância baixo, assim como foi observado em outros estudos na literatura<sup>(117,118)</sup>. Analisando as propriedades dos testes para medir a estrutura e função do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, suas diferentes escalas, variabilidade e alcance dinâmico, é possível compreender que a capacidade diagnóstica varia entre os exames e os momentos evolutivos das lesões estudadas<sup>(49,50)</sup>. De modo geral, estima-se que a tomografia de coerência óptica permita uma avaliação mais precoce dos danos estruturais com boa resolução e acurácia, considerando que as mudanças estruturais no nervo óptico precedem as lesões funcionais<sup>(50,114)</sup>. Como o atual estudo não foi desenhado para mostrar progressão, o demonstrativo dos exames utilizados teve finalidade meramente informativa sobre o método utilizado para detectar as alterações encontradas.

No presente estudo, não foi detectada diferença da pressão intraocular média entre os chagásicos e os controles, embora estudos prévios tenham mostrado pressão intraocular mais baixa entre os chagásicos<sup>(24,90)</sup>. Uma das possibilidades para o resultado encontrado é que o número de participantes não tenha sido suficiente para detectar a diferença entre os grupos. Outra perspectiva é que o uso de medicações sistêmicas tenha causado interferência nos valores da pressão intraocular aferidos<sup>(119)</sup>, uma vez que 78% dos casos e 39% dos controles faziam uso de medicação para hipertensão arterial sistêmica. É importante observar, também, que a comparação da pressão intraocular entre os indivíduos que apresentaram alterações neuroftalmológicas e os que não apresentaram não mostrou diferença significativa. Este achado reforça a hipótese de as referidas alterações estão associadas a fatores diversos da pressão intraocular.

A ocorrência de diferença significativa na acuidade visual entre os grupos sinaliza a importância dos achados neuroftalmológicos entre os chagásicos e salienta a necessidade do acompanhamento oftalmológico destes pacientes.

O presente estudo mostrou resultados relevantes para a clínica médica e oftalmológica dos pacientes chagásicos. Dentre estes, destacam-se a possibilidade da ocorrência de baixa visão e a maior prevalência de alterações neuroftalmológicas em comparação com a população geral. Os achados evidenciam a necessidade de uma propedêutica mais completa para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores da doença de Chagas. A importância de exames complementares como biomicroscopia de polo posterior, retinografia, campo visual e

tomografia de coerência óptica se deve, principalmente, à possibilidade de lesões no nervo óptico e na camada de fibras nervosas, inclusive na vigência de pressão intraocular normal e demais exames clínicos sem alterações. Espera-se que, com estas iniciativas e com a ampliação dos conhecimentos sobre as alterações neuroftalmológicas na doença de Chagas, haja uma atenção oftalmológica mais direcionada, com possível melhora na qualidade de vida destes pacientes.

## 7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo apresentou algumas limitações. Como se tratou de um estudo de corte transversal, não foi possível definir neste trabalho a origem cronológica e a forma de desenvolvimento das alterações neurooftalmológicas encontradas. Portanto, novos estudos devem ser realizados, a fim de esclarecer se essas alterações seriam sequelas de uma lesão neural aguda no período infeccioso da doença de Chagas, se constituiriam sinais de uma neuropatia progressiva, ou, ainda, se poderiam ter precedido a infecção pela doença.

Outra limitação é o fato de que, embora diversas publicações tenham demonstrado a acurácia da tomografia de coerência óptica<sup>(120)</sup>, não é possível excluir completamente a possibilidade de falsos positivos<sup>(121)</sup>. Este fato deve ser considerado, especialmente, pela metodologia de corte transversal deste estudo, em que a evolução das lesões não pode ser avaliada. Exames estruturais do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, como a tomografia de coerência óptica, embora sejam mais objetivos, não estão livres de erros<sup>(121)</sup>. Os bancos de dados normativos referentes a estes aparelhos, conquanto bastante extensos, têm algumas limitações e podem confundir a interpretação do resultado de testes em olhos fora do escopo do banco de dados, devido a etnia, alta miopia, doença macular e alterações do nervo óptico secundárias a outras patologias, como drusas, acidente vascular cerebral, atrofia peripapilar e doenças retinianas<sup>(121)</sup>. Neste estudo, alguns ajustes na admissão dos pacientes foram feitos para minimizar os casos de falsos positivos: exclusão de pacientes com dioptria acima de quatro graus e com alterações na implantação do nervo óptico, como discos ópticos inclinados. Foram incluídos no estudo apenas os exames com qualidade de sinal acima de oito, e rejeitados os casos de mau alinhamento e descentração da imagem durante a sua.

Uma limitação da amostra foi que não contou com pacientes chagásicos na forma digestiva, o que impossibilitou a avaliação de possíveis manifestações clínicas nesse grupo.

Novos estudos, possivelmente experimentais, são necessários para esclarecer os mecanismos de dano ao nervo óptico e à camada de fibras nervosas na doença de Chagas, se por lesão direta, glaucomatosa, influência de endotelinas, baixa perfusão sanguínea ao nervo óptico, ou ainda, tromboembolismos devido à doença cardiovascular.

Nesta mesma linha de pesquisa, permanece como possibilidade de futuros trabalhos a realização de uma coorte para avaliação da progressão das alterações neurooftalmológicas em pacientes com doença de Chagas.

## 8 CONCLUSÕES

1. A doença de Chagas predispõe a alterações neuroftalmológicas, como alterações no nervo óptico sugestivas de glaucoma, hemorragia peripapilar, afinamento localizado da rima neural, palidez do nervo óptico, defeito localizado na camada de fibras nervosas e diminuição da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar.
2. As evidências encontradas no presente estudo não demonstram interferência da doença de Chagas nos valores de pressão intraocular.
3. A ausência de associação entre as alterações neuroftalmológicas e os parâmetros de estrutura e função cardiológicas reduz a expectativa de que tais alterações sejam causadas por disfunções cardíacas na doença de Chagas e reforça a hipótese de que a doença de Chagas influencia na prevalência das alterações neuroftalmológicas, independente da cardiopatia.

## REFERÊNCIAS

1. Savino Peter J; Danesh-Meyer H V. *Neuro-Ophthalmology -- Wills Eye Institute*. 2nd ed. Savino, Peter J.; Danesh-Meyer H V., editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2012. 64-95 p.
2. Vilela MAP, Monteiro MLR, Putz C, Dantas AM. *Nervo óptico*. 1a ed. Vilela MAP, Monteiro MLR, Putz C, Dantas AM, editors. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. 460 p.
3. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet (London, England)*. England; 2004 May;363(9422):1711–20.
4. Susanna Junior R, Medeiros FA. *Nervo óptico no Glaucoma*. 2a ed. Susanna Junior R, Medeiros FA, editors. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2007. 13-98 p.
5. Danesh-Meyer HV, Boland MV, Savino PJ, Miller NR, Subramanian PS, Girkin CA, et al. Optic disc morphology in open-angle glaucoma compared with anterior ischemic optic neuropathies. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2003–10.
6. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010;375(9723):1388–402.
7. WHO. WHO | Chagas disease (American trypanosomiasis) Factsheet. WHO. 2008.
8. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):286–96.
9. Lee AG, Brazis PW. Systemic infections of neuro-ophthalmic significance. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17(3):397–425.
10. Berberian G, Rosanova MT, Kaldzielski C, Paulin P, Castro G, Galina L. [Ocular involvement in congenital Chagas disease]. *Arch Argent Pediatr*. Argentina; 2013 Jun;111(3):e78–81.
11. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. England; 2002 Jul;21(4):359–93.
12. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. United States; 2008 Jan;115(1):85–93.
13. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol [Internet]*. United States; 1999 Dec;10(6):474–82.
14. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. United States;

- 2002 Jun;120(6):714–30.
15. Drance SM, Morgan RW, Sweeney VP. Shock-induced optic neuropathy: a cause of nonprogressive glaucoma. *N Engl J Med. United States*; 1973 Feb;288(8):392–5.
  16. Meira-Freitas D, Melo LAS, Almeida-Freitas DB, Paranhos A. Glaucomatous optic nerve head alterations in patients with chronic heart failure. *Clin Ophthalmol [Internet]*. 2012;6:623–9.
  17. Petkova SB, Huang H, Factor SM, Pestell RG, Bouzahzah B, Jelicks L a, et al. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int J Parasitol*. 2001;31(5-6):499–511.
  18. Kaiser HJ, Flammer J, Wenk M, Lüscher T. Endothelin-1 plasma levels in normal-tension glaucoma: abnormal response to postural changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(8):484–8.
  19. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol*. 2010;354645, 10 p.
  20. Barbosa-Ferreira JM, Mady C, Ianni BM, Lopes HF, Ramires FJA, Salemi VMC, et al. Dysregulation of Autonomic Nervous System in Chagas' Heart Disease Is Associated with Altered Adipocytokines Levels. *PLoS One. United States*; 2015;10(7):e0131447.
  21. Prata JA, Prata Junior JA, de Castro CN, Macedo V, Prata A, Antonio J, et al. [The pupil in the chronic phase of Chagas disease and the reaction to pilocarpine and phenylephrine]. *Rev Soc Bras Med Trop. Brazil*; 1996;29(6):567–70.
  22. Hugo D. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test. *International Ophthalmology*. 1997;(1964):329–32.
  23. Mendoza-Santiesteban CE, Hedges TR, Norcliffe-Kaufmann L, Warren F, Reddy S, Axelrod FB, et al. Clinical Neuro-ophthalmic Findings in Familial Dysautonomia. *J Neuro-Ophthalmology [Internet]*. 2012;32(1):23–6.
  24. Prata JA. Exame Oftalmológico de Pacientes com Doença de Chagas em Mambá (GO) [tese]. São Paulo: Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo, 1996, 78p.
  25. R. Rand Allingham MD, Karim F Damji MD, MBA, Sharon F Freedman MD, Sayoko E Moroi MD, PhD, Douglas J Rhee MD MBSM. Shields Textbook of Glaucoma. 5a ed. Pine J, Murphy J, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2005. 83-87 p.
  26. Kahloun R, Abroug N, Ksiaa I, Mahmoud A, Zeghidi H, Zaouali S, et al. Infectious optic neuropathies: A clinical update. *Eye Brain*. 2015;7:59–81.
  27. Gan JJ, Mandell AM, Otis JA. Suspecting Optic Neuritis, Diagnosing. *Arch neurol*. 2011;68(1):122–6.



28. Larson T. Papilledema secondary to meningitis [Internet]. Eye rounds.org. 2015 [cited 2018 Feb 5]. Available from: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/papilledema-secondary-to-meningitis/index.htm>.
29. Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K, et al. Optic Disc Topography and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1340–4.
30. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. United States; 2007 Nov;48(11):4974–9.
31. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. United States; 1994 Jun;112(6):821–9.
32. Friedman DS, Wolfs RC, O’Colmain BJ, Klein B. E, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;122(4):532–8.
33. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. United States; 1991 Nov;134(10):1102–10.
34. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. United States; 2000 Oct;41(11):3309–21.
35. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;6736(17):1–11.
36. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. United States; 1991 Jul;266(3):369–74.
37. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. United States; 1994 Nov;101(11):1851–5.
38. Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, Johnson GJ, Roux P. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology*. United States; 2003 Feb;110(2):376–82.
39. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. United States; 2002 Apr;120(4):471–8.

40. Santos DPAB dos, Mello DPA de A, Cohen DR, Jr. DRS, Malta DRFS, Galvão DRP, et al. 1 ° Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Fechado. 1º Consenso Bras Glaucoma Primário Ângulo Fechado [Internet]. 2006;1:26.
41. Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. United States; 2000 Jan;41(1):40–8.
42. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB-T, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. United States; 2004 Aug;111(8):1439–48.
43. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. United States; 2001 Dec;119(12):1819–26.
44. Choi B-R, Kim JS, Yang YJ, Park K-M, Lee CW, Kim Y-H, et al. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. United States; 2006 May;97(9):1365–9.
45. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. England; 2001 Sep;22(17):1527–60.
46. Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo Jr LAS, Paranhos Jr A, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):326–9.
47. Medeiros FA, Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN. Combining structural and functional measurements to improve detection of glaucoma progression using Bayesian hierarchical models. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5794–803.
48. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of Progressive Glaucomatous Optic Disk Change as the Reference Standard for Evaluation of Diagnostic Tests in Glaucoma. 2005.
49. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1107–16.
50. Medeiros FA, Tatham AJ. Structure versus Function in Glaucoma: The Debate That Doesn't Need to Be. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2016;123(6):1170–2.
51. Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. United States; 1986;84:920–66.
52. Knighton RW, Zhou Q. The relation between the reflectance and thickness of the retinal nerve fiber layer. *J Glaucoma*. United States; 1995 Apr;4(2):117–23.

53. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*. United States; 1993 Dec;100(12):1800–7.
54. Medeiros FA. Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico do glaucoma. USP; 2005.
55. Nolan RC, Narayana K, Galetta SL, Balcer LJ. Optical Coherence Tomography for the Neurologist. *Semin Neurol*. 2015;564–77.
56. Schiffman JS, Patel NB, Cruz RA, Tang RA. Optical Coherence Tomography for the Radiologist. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;25(3):367–82.
57. Liebmann JM, Bowd C, Medeiros FA, Schuman JS. No Title. In: Weinreb RN, Greve EL, editors. *Glaucoma Diagnosis: Structure and Function*. Hague: Kugler Publications; 2004. p. 71–82.
58. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. United States; 2003 Jan;110(1):177–89.
59. Kanamori A, Nakamura M, Escano MFT, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. United States; 2003 Apr;135(4):513–20.
60. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). United States; 2001 Jul;119(7):985–93.
61. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. United States; 2001 Aug;42(9):1993–2003.
62. Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Ability of cirrus high-definition spectral-domain optical coherence tomography clock-hour, deviation, and thickness maps in detecting photographic retinal nerve fiber layer abnormalities. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;120(7):1380–7.
63. Susanna Junior R, Medeiros FA. *Perimetria computadorizada- Interpretação e discussão de Casos*. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005. 400 p.
64. Schimiti R B. *Perimetria Computadorizada com Estratégias*. Tese de Doutorado. Campinas. Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. 2003. 101p
65. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238–42.

66. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. United States; 2002 Jan;43(1):140–5.
67. Liu T, Tatham AJ, Gracitelli CPB, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Contralateral Eyes of Glaucoma Patients with Unilateral Progression by Conventional Methods. *Ophthalmology*. Elsevier Inc; 2015;122(11):2243–51.
68. Medeiros FA, Lisboa R, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Bowd C, et al. Evaluation of Progressive Neuroretinal Rim Loss as a Surrogate End Point for Development of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology; 2014;121(1):100–9.
69. Carvalheiro JR, Azevedo N, Araujo-Jorge TC, Lannus-Vieira J, Soeiro MNC, Klein L. *Clássicos em Doença de Chagas: Histórias e Perspectivas*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009. p. 51-128.
70. Hotez P, Molyneux D, Fenwick A, Kumaresan J. Control of neglected tropical diseases. *NEJM*. 2007;357:1018–27.
71. Moncayo Á, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(SUPPL. 1):17–30.
72. Massad E. The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol Infect*. 2008;136(9):1153–64.
73. Guhl F, Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1):14–21.
74. Castro I, Andrade JP De, Paola AAV De, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Marin Neto JA, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):01–48.
75. Rassi A, Tranchesi J, Tranchesi B. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 8a ed. Guanabara Koogan, editor. Rio de Janeiro; 1991. 674-712 p.
76. Amato Neto V, Dias A. Comentários sobre o caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão e longo período de incubação. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1969;3:1969.
77. Romaña C. Acerca de un sintoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad). *Public MEPRA*. 1935;22:16–28.
78. Prata A. Chaga's disease. *Inf Dis ClinNor Am*. 1994;(8):61–76.
79. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Brazilian Consensus on Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38 Suppl 3:7–29.

80. Vieira C, Camelo J. Variações do volume minuto da amilase e da proteína total de saliva mista de pacientes chagásicos com hipertrofia de glândulas salivares em diferentes condições de estimulação. *Rev Bras Gastroenter.* 1963;(15):147–60.
81. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: Pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(SUPPL. 1):152–8.
82. Koberle F. Patogenia da Moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos. *Rev Goiana Med.* 1957;(3):155–80.
83. Faria CR, Melo-Sousa SE, Rassi A. Evidências eletromiográficas de desnervação motora em pacientes na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Goiana Med.* 1977;23:125–30.
84. Oliveira-Filho J, Vieira-De-Melo RM, Reis PSO, Lacerda AM, Neville IS, Cincura C, et al. Chagas disease is independently associated with brain atrophy. *J Neurol.* 2009;256(8):1363–5.
85. De Queiroz JM, Tafuri WL. [Lesions of the eye and adnexa in experimental schizotrypanosomiasis in albino rats]. *Rev Assoc Med Bras. Brazil;* 1957 Oct;3(3):256–62.
86. Herrera L, Martínez C, Carrasco H, Jansen AM, Urdaneta-Morales S. Cornea as a tissue reservoir of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res.* 2007;100(6):1395–9.
87. Luna JD, Sonzini EE, Diaz HD, Iosa DJ, Juarez CP. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test. *Int Ophthalmol. Netherlands;* 20(6):329–32.
88. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res. Germany;* 1992 Aug;2(4):277–9.
89. Prata JA. Chagas crônica em Mambaí ( GO ) Examination in chronic chagasic patients in Mambaí ( GO ). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(2):169–70.
90. Prata JA, Antonio J, Jr P, Prata A. Pressão intra-ocular na forma crônica da doença de Chagas Intraocular pressure in chronic Chagas ' disease. 1997;60(1):99–102.
91. Prata JA, Correia D, Prata AR. Alterações oculares na doença de Chagas crônica: Comprovação na região endêmica de Água Comprida (MG). *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(6):445–8.
92. Rabelo MMN. Preditores e consequências da fibrose miocárdica na cardiopatia congênita. [tese]. Salvador. Medicina e Saúde Humana. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2017, 107p.
93. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol. United States;* 2000 Nov;130(5):597–605.

94. Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(4):252–66.
95. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1270–8.
96. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2015;253(9):1557–64.
97. Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J. Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Germany; 1996 Oct;234(10):595–8.
98. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes M V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* United States; 2007 Mar;115(9):1109–23.
99. Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ, et al. The trypanosomiases. *Lancet (London, England).* England; 2003 Nov;362(9394):1469–80.
100. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* United States; 2017 Jun;36(6):597–603.
101. Sartori AM, Lopes MH, Caramelli B, Duarte MI, Pinto PL, Neto V, et al. Simultaneous occurrence of acute myocarditis and reactivated Chagas' disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* United States; 1995 Nov;21(5):1297–9.
102. Tanowitz HB, Huang H, Jelicks LA, Chandra M, Loredó ML, Weiss LM, et al. Role of Endothelin 1 in the Pathogenesis of Chronic Chagasic Heart Disease. *Society.* 2005;73(4):2496–503.
103. Orgül S, Cioffi GA, Wilson DJ, Bacon DR, Van Buskirk EM. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(9):1860–9.
104. Crema E, Monteiro I de O, Gomes MGZ, Silva AA, Rodrigues Junior V. Evaluation of cytokines (MIG, IFN-gamma, TNF-alpha, IL-4, IL-5, and IL-10) during the different evolutive phases of chagasic esophagopathy. *Clin Immunol.* United States; 2006 May;119(2):213–8.
105. Chandrasekar B, Melby PC, Troyer DA, Freeman GL. Induction of proinflammatory cytokine expression in experimental acute Chagasic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* United States; 1996 Jun;223(2):365–71.
106. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN. Twenty-Four-Hour Pattern of Intraocular Pressure in Untreated Patients with Ocular Hypertension. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2013;54(1):512.

107. Babar TF, Khan MT, Zaman M, Khan MD. Normal Tension Glaucoma. *Pak J Ophthalmol* 2006;22(2):60–7.
108. Galassi F, Giambene B, Varriale R. Systemic vascular dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4467–71.
109. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol. United States*; 2003;48(3):295–313.
110. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye. Nature Publishing Group*; 2014;29(Figure 1):1–20.
111. Mendoza-Santiesteban CE, Hedges III TR, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Selective retinal ganglion cell loss in familial dysautonomia. *J Neurol*. 2014;261(4):702–9.
112. Mendoza-Santiesteban CE, Palma JA, Hedges TR, Laver N V., Farhat N, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Pathological confirmation of optic neuropathy in familial dysautonomia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(3):238–44.
113. Malta J, Malta LBL, Malta FBL. Cardiopatia chagásica. *Rev Bras Med*. 1996;53(11):1112–26.
114. Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Hoffmann EM, et al. Combining Structural and Functional Testing for Detection of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1593–602.
115. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology. United States*; 1988 Mar;95(3):357–63.
116. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci. United States*; 2000 Mar;41(3):741–8.
117. Vizzeri G, Sample PA, Jr RS. Agreement for Detecting Glaucoma Progression with the GDx Guided Progression Analysis, Automated Perimetry and Optic Disc Photography Luciana. 2011;117(3):462–70.
118. Yoon J, Na JK, Park CK. Detecting the Progression of Normal Tension Glaucoma : A Comparison of Perimetry , Optic Coherence Tomography , and Heidelberg Retinal Tomography. 2015;29(1):31–9.
119. Khawaja AP, Chan MPY, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JLY, et al. Systemic medication and intraocular pressure in a british population: The EPIC-Norfolk Eye study. *Ophthalmology. Elsevier Inc.*; 2014;121(8):1501–7.

120. Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. Vol. 858. 2018. 1-36 p.
121. Chong GT, Lee RK. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):79–88.



## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: – Estudo da Associação entre Alterações Nervo Óptico e Oclusões Vasculares Retinianas com Doença de Chagas

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que tem por objetivo comparar as alterações oculares em pessoas com doença de Chagas e saudáveis.

Para isto, o Sr(a) inicialmente irá realizar um exame oftalmológico completo incluindo a avaliação da necessidade de óculos. Fará em seguida um exame chamado paquimetria que vai medir a espessura da córnea, uma retinografia que é uma fotografia do olho e uma tomografia de coerência óptica que é um exame em que feixes de luz são direcionados para o olho e vão permitir a avaliação de doenças na retina e nervo óptico. Não haverá radiação ou uso de contrastes nos exames realizados durante sua participação no estudo.

Os desconfortos esperados durante os exames serão mínimos já que todos os procedimentos serão realizados com colírio de anestésico. Após a dilatação das pupilas, espera-se o desconforto de embaçamento visual por cerca de 3 horas. Não existe até o momento nenhum risco à saúde comprovadamente associado aos exames acima relacionados.

Com a realização destes exames, o médico responsável pelo seu atendimento terá melhores condições de informá-lo(a) sobre doenças oculares que o Sr(a) possa apresentar no momento.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores serão **Dr. Alexandre Campelo Ramiro e Dra Flávia da Silva Villas-Bôas** que podem ser encontrados no endereço Rua Pedro Lessa, 118, CEP: 40110-050. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre os métodos usados na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Hospital São Rafael.

É garantida a liberdade de deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento na Instituição.

Não há despesas pessoais para o participante incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. A sua participação no estudo será inteiramente confidencial e apenas os dados de exame serão divulgados pelo estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Estudo da Associação entre Alterações Glaucomatosas Nervo Óptico e Oclusões Vasculares Retinianas com Doença de Chagas”**

Eu discuti com os Drs. Flávia Villas-Bôas e Alexandre Campelo Ramiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento oftalmológico quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal                      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha    Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo                              Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## APÊNDICE B – Ficha Clínica

FICHA CLÍNICA: Estudo da Associação entre Alterações do Nervo Óptico e Camada de Fibras Nervosas Peripapilar e doença de Chagas

ENTREVISTA	
DATA	
NOME	
GENERO	1- MASCULINO 2- FEMININO
TELEFONE PARA CONTATO	
ENDEREÇO	
DATA DE NASCIMENTO	
IDADE	
NATURALIDADE	
PROCEDÊNCIA	
RAÇA	1-BRANCA 2- NEGRA 3- ASIÁTICA
MEDICAÇÕES SISTÊMICAS USADAS	
ANTECEDENTES MÉDICOS	<input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> OUTROS..... TEMPO DE OCORRÊNCIA
PRESSÃO SISTÓLICA (MMHG)	
PRESSÃO DIASTÓLICA (MMHG)	
FREQUÊNCIA CARDÍACA	
ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS	
USO DE COLÍRIOS. QUAIS	
EXAME OFTALMOLÓGICO – PARTE 1	
ACUIDADE VISUAL COM CORREÇÃO	OD
	OE
REFRAÇÃO	OD
	OE
CAMPIMETRIA	
EXAME OFTALMOLÓGICO – PARTE 2	
BIOMICROSCOPIA ANTERIOR	OD
	OE
ANISOCORIA	SIM
	NAO
AVALIAÇÃO DE CATARATA	OD 0- NÃO 1- + 2- ++ 3- +++
	OE 0- NÃO 1- + 2- ++ 3- +++
GONIOSCOPIA 0- AB AMPLO 1- AB INTERMEDIÁRIO VÊ ATÉ TP 3- VÊ ATÉ TNP 4- FECHADO	OD-
	OE-
PRESSÃO INTRAOCULAR	OD
	OE
PAQUIMETRIA	OD
	OE
RETINOGRAFIA/ BIOMICROSCOPIA DE POLO POSTERIOR	
REDV NO	
REDH NO	
PALIDEZ FOCAL OU DIFUSA DO NO	OD 1- SIM 2- NÃO
	OE 1- SIM 2- NÃO
NOTCH DE RIMA NEURAL	OD 1- SIM 2- NÃO
	OE 1- SIM 2- NÃO
FOSSETA DO NO	OD 1- SIM 2- NÃO
	OE 1- SIM 2- NÃO
HEMORRAGIA DO NO	OD 1- SIM 2- NÃO
	OE 1- SIM 2- NÃO
DEFEITOS NA CFN	OD 1- SIM 2- NÃO
	OE 1- SIM 2- NÃO
OCT	

## APÊNDICE C - 1º artigo

Página de Rosto

a) Título em inglês

**"Association between Chagas Disease and changes in the optic nerve and retinal nerve fiber layer".**

b) Título em Português

**“Associação entre Alterações do Nervo Óptico e Camada de Fibras Nervosas com Doença de Chagas”**

c) Nome científico de cada autor

d) Afiliação (cidade, estado, país e, quando houver, departamento, escola, Universidade);

e) Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

1- Flávia da Silva Villas-Bôas

Villas-Bôas, F.S.

Salvador, BA, Brasil

Médica do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira- IBOPC

Tese de Doutorado – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública-EBMSP

2- Alexandre Campelo Ramiro

Ramiro, A.C. Salvador, BA, Brasil

Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira - IBOPC

3- Thaís de Santana Machado Martins

Martins, T. S. M.

Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira - IBOPC

4- Wilker Malta de Sousa

Sousa, W.M.

Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira - IBOPC

5- Marcia Maria Noya- Rabelo

Noya-Rabelo, M. M

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Hospital São Rafael- HSR

6- João Antônio Prata Jr

Prata Junior, J.A

Departamento de Oftalmologia UFTM Uberaba- MG

Oftalmologia UNIFESP- EPM

7- Luiz Cláudio Lemos Correia

Correia, Luís.C.L

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Hospital São Rafael- HSR

Autor de correspondência : AV. Princesa Leopoldina, 19, ap 402 , CEP 40150080

Salvador- Bahia

Email: f.villasboas.fvb@gmail.com

f) Fontes de auxílio à pesquisa- Não houve

g) Número do projeto e instituição responsável pelo parecer do CEP

Comitê de Ética em pesquisa do Hospital São Rafael

Plataforma Brasil CAAE: 31156514.8.0000.0048, parecer 731.162

h) Declaração de conflitos de interesse dos autores (em anexo)

i) Número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público- não pertinente

COMPROVANTE DE EMISSÃO

Dear Dr. Villas-Bôas:

Your manuscript entitled "Association between Chagas Disease and Changes in the Optic Nerve and Retinal Nerve Fiber Layer" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.

Your manuscript ID is ABO-2017-0354.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.

Sincerely,

ABO - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia Editorial Office

## RESUMO

**OBJETIVO** Testar a hipótese de que a doença de Chagas predispõe a alterações no nervo óptico e camada de fibras nervosas peripapilar. **MÉTODO** Foi realizado um estudo transversal com quarenta e um pacientes com diagnóstico de doença de Chagas e quarenta e um controles pareados por sexo e idade. Os pacientes foram submetidos a exames oftalmológicos, incluindo medida da pressão intraocular, avaliação do nervo óptico (NO) e camada de fibras nervosas (CFN) através de retinografia, tomografia de coerência óptica e perimetria automatizada padrão. **RESULTADOS** Dos pacientes com doença de Chagas, todos apresentavam estudo cardiológico recente. 15 pacientes (36.6%) apresentavam insuficiência cardíaca; 14 pacientes (34.1%) forma cardíaca sem disfunção de ventrículo esquerdo e 12 pacientes (29.3%), forma indeterminada. Foram observadas alterações do NO/CFN em 24 pacientes (58.5%) do grupo com doença de Chagas e 07 pacientes (17.1%) dos controles ( $p \leq 0.01$ ). Dentre estas, foram vistas alterações do nervo óptico sugestivas de glaucoma, *notch*, hemorragia peripapilar, palidez do nervo óptico e defeito da camada de fibras localizado. As alterações foram mais proeminentes nos pacientes com doença de Chagas e insuficiência cardíaca (11 pacientes) embora tenham ocorrido também nos pacientes com doença de Chagas sem disfunção de ventrículo esquerdo (07 pacientes) e com forma indeterminada (06 pacientes). O exame de tomografia de coerência óptica mostrou diminuição da média geral da espessura da CFN ( $89 \pm 9.7 \mu\text{m}$ ) e da média da espessura da CFN inferior ( $113 \pm 17.4 \mu\text{m}$ ) nos pacientes chagásicos. Nos controles, esses valores foram de  $94 \pm 10.9 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$  e  $121 \pm 19.7 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$ , respectivamente. **CONCLUSÃO** As alterações do NO/CFN foram mais prevalentes nos pacientes com doença de Chagas.

Doença de Chagas. Olho. Nervo óptico. Insuficiência cardíaca.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE** To test the hypothesis that Chagas disease predisposes to alterations in the optic nerve (ON) and retinal nerve fiber layer (RNFL). **METHOD** A cross-sectional study was conducted with forty-one patients diagnosed with Chagas disease and forty-one controls, paired by sex and age. Patients underwent ophthalmologic examinations, including intraocular pressure measurements, optic nerve (ON) and RNFL evaluation through retinography, optical coherence tomography, and standard automated perimetry. **RESULTS** Of the patients with Chagas disease, all of them had recent cardiologic study, 15 patients (36.6%) had heart failure; 14 patients (34.1%) cardiac form without left ventricular dysfunction and 12 patients (29.3%), indeterminate form. NO / RNFL alterations were observed in 24 patients (58.5%) of the Chagas disease group and 07 controls (17.1%) ( $p \leq 0.01$ ). Among these, alterations of the optic nerve suggestive of glaucoma, *notch*, peripapillary hemorrhage, optic nerve pallor and localized fiber layer defect were detected. The alterations were more prominent in patients with Chagas disease and heart failure (11 patients), although they also occurred in patients with Chagas disease without left ventricular dysfunction (07 patients) and with indeterminate form (06 patients). The optical coherence tomography examination showed lower mean of the average RNFL thickness,  $89 \pm 9.7 \mu\text{m}$  and lower mean RNFL inferior thickness  $113 \pm 17.4 \mu\text{m}$  in patients with Chagas disease compared to controls,  $94 \pm 10.9 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$  and  $121 \pm 19.7 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.03$ , respectively. **CONCLUSION** Changes in NO / RNFL were more prevalent in patients with Chagas disease.

Chagas disease. Eye. Optic nerve. Heart failure.

## INTRODUCTION

Chagas disease is a systemic parasitic infection, with a chronic phase after an acute one, caused by the protozoan *Trypanosoma Cruzi* and discovered in 1909, by the Brazilian doctor and researcher Carlos Chagas.<sup>1</sup> Recognized by WHO (World Health Organization) as one of the 13 most neglected tropical diseases in the world, Chagas disease remains a social and economic problem in several Latin American countries.<sup>2</sup>

Few studies have evaluated ocular repercussions of Chagas disease, although the Romaña's sign was one of the first described acute phase manifestations.<sup>3</sup> Conjunctivitis, keratitis, scleritis, iridocyclitis and choroiditis in congenital Chagas disease, with remission after treatment of the disease, have been described.<sup>4</sup>

The autonomous nervous system (ANS) involvement, characteristic of the chronic phase of Chagas disease, was the subject of studies that showed abnormal pupillary responses to diluted pilocarpine and intraocular pressure (IOP) postural variability.<sup>5,6</sup> Chronic heart failure (CHF) occurs in some chagasic patients in chronic phase of the disease and may be involved in alterations of the optic nerve (ON) and retinal nerve fiber layer (RNFL).<sup>7</sup>

The present study was intended to identify ON and RNFL changes in patients with chronic Chagas disease. The disease's systemic disturbances, whether related to inflammatory, vascular or ASN dysfunction, are directly associated with ON and RNFL functioning and may be related to lesions to these segments.



A cross-sectional study was conducted at IBOPC (Brazilian Institute of Ophthalmology and Blindness Prevention) and included individuals diagnosed with Chagas disease, treated at a Chagas' outpatient clinic of São Rafael Hospital, Salvador-Bahia- Brazil. Noncardiopathic volunteers were included as control group, matched by sex and age. The volunteers were recruited from IBOPC employees or their relatives, if matching criteria were not achieved, provided there was no consanguinity among the participants. The study was approved by São Rafael Hospital Research Ethics Committee and adhered to the Declaration of Helsinki tenets. Signed informed consent for research was obtained from all subjects before enrollment.

Patients systemically instable from the disease, with a prior history of significant ocular disease, ocular trauma, spherical equivalent greater than  $\pm 4$  D, in chronic corticosteroid use, with dense optical media opacities, prior cardiac transplantation, any neurological disease or medication that interferes with the functioning of the ANS were not included in this study.

A complete questionnaire with family, medical and ophthalmological questions was answered by all individuals. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure measurements were obtained at the examination time and used to calculate mean arterial pressure (MAP), according to the following formula:  $MAP = 2/3 \times DBP + 1/3 \times SBP$ .<sup>8</sup> All subjects underwent a standardized examination that included improved corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, Goldmann's applanation tonometry, gonioscopy, eye fundus biomicroscopy, standard automated perimetry (SITA 24-2, Humphrey Visual Field Analyzer II®, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), color retinography, and optical coherence tomography OCT (Cirrus Optical Coherence Tomography®; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA)

The mean value of three consecutive measurements of IOP, taken between 8:00 - 11:00 a.m., was considered for the analysis. Reliability criteria of visual field included fixation losses, false positive and false negative below 33%. Retinography evaluations were carried out by an experienced examiner blinded to patients' clinical data.

OCT exams, with signal quality bellow eight and/or misaligned or decentered images during acquisition, were not included in the study.

Mean ocular perfusion pressure (OPP) was calculated according to the following formula:  $OPP = 2/3 \times MAP - IOP$ .<sup>8</sup>

Diagnosis of increased cup/disc ratio suggestive of glaucoma was based on one of the following criteria<sup>9</sup>:

- Vertical cup / disc ratio (VCDR)  $\geq 0.7$ , asymmetry between right and left VCDR  $\geq 0.15$  or neural rhythm remnant  $<10\%$  of ON diameter in the upper or lower quadrants, and a consistent visual field defect with glaucoma

- VCDR  $\geq 0.85$  in both eyes or an asymmetry between right and left VCDR of  $\geq 0.3$ , if a reliable field test result cannot be achieved.

The visual field defect was defined as consistent with glaucoma if there were a glaucoma hemifield test graded “outside normal limits” and a cluster of three contiguous points at the 5% level on the pattern deviation plot, with at least one at the 1% level, using the threshold test strategy with the 24-2 test pattern of the Zeiss-Humphrey field analyser.<sup>9</sup>

The primary outcome was designated as "ON / RNFL Changes", based on the presence of one or more of the following in at least one eye:

- A- Increased cup/disc ratio suggestive of glaucoma
- B- Optic nerve peripapillary hemorrhage, notch and / or pallor
- C- RNFL defects visible on retinography
- D- Decreased RNFL thickness in the OCT device's software analysis as present in less than 1% of the normal population in the same age group and gender.

#### Statistical Analysis

The chi-square test and the T-test were used to compare proportions and means, respectively, between chagasic and control groups. We chose the Generalized Estimation Equation (GEE), with robust standard error, when two eyes of the same individual were used in the analysis. Two-tailed probability values less than 0.05 were considered statistically significant. SPSS 21.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for data statistical analysis.

For sample size estimation, the mean VCDR standard deviation found in a previous study was used to estimate that 39 individuals in each group would be required to have a power of 80% ( $\alpha = 5\%$ ) to detect a 0.1 difference in the VCDR between the groups. A standard deviation of 0.19 was considered in the case group and 0.15 in the control group, an intraclass correlation between both eyes of the same subject of 0.85 and a significance level of 0.05%

## RESULTS

Forty-one chagasic patients and 41 age- and sex-matched controls were enrolled in this study. Main patients' characteristics are shown in Table 1.

Table 1 – Clinic characteristics

	<b>Chagas group</b>	<b>Control group</b>	<b>P value</b>
N	41	41	
Age	59.4 ± 8.3	59.3 ± 8.5	0.96
Female	26 (63.4%)	26 (63.4%)	1
Arterial hypertension	32 (78%)	16 (39%)	< 0.001*
Diabetes Mellitus	4 (9.3%)	1 (2.4%)	0.18
Stroke report	4 (9.3%)	1 (2.4%)	0.36
Systolic blood pressure (mmHg)	136 ± 22.0	140 ± 20.7	0.45
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 ± 13.3	84 ± 12.5	0.64
Mean blood pressure (mmHg)	101 ± 15.5	103 ± 14.4	0.53
Heart rate (bpm)	61 ± 10.6	75 ± 10.5	0.00

\*P value calculated with T-test and Chi-square, Fisher's exact.

The most used medications for both groups were angiotensin II receptor antagonists, followed by  $\beta$  blockers and hydrochlorothiazide in Chagas' group and hydrochlorothiazide and calcium channel blockers in control group as listed in Table 2.

Table 2 - Medications used.

	<b>Chagas Group</b>	<b>Control Group</b>
Digoxin	2 (4.9%)	0
ACE Inhibitors	9 (21.9%)	2 (4.9%)
Angiotensin receptor antagonist	21 (51.2%)	12 (29.3%)
$\beta$ blockers	20 (48.8%)	2 (4.9%)
Calcium channel blockers	3 (7.3%)	5 (12.2%)
Anticoagulants	7 (17.1%)	1 (2.4%)
Diuretics		
Hydrochlorothiazide	18 (43.9%)	6 (14.6%)
Spironolactone	6 (14.6%)	0
Furosemide	9 (21.9%)	0
Others	10 (24.4%)	6 (14.6%)

Abbreviations: ACE- angiotensin converting enzyme

In Chagas' group, 15 patients (36.6%) presented cardiac Chagas disease form and chronic heart failure (CHF); 14 patients (34.1%) presented cardiac Chagas disease form without CHF and 12 patients (29.3%), indeterminate form.

Evaluation of Chagas disease echocardiographic results are shown in Table 3. Heart rate variability was  $118 \pm 41$  in chagasic patients with CHF,  $137 \pm 21$  in chagasic patients without CHF and  $125 \pm 22$  in chagasic patients with indeterminate form. ( $p = 0.32$ )

Table 3 – Chagas disease patients echocardiographic parameters

	<b>Cardiac form with CHF</b>	<b>Cardiac form without CHF</b>	<b>Indeterminate form</b>	<b>P value</b>
Left ventricle ejection (%)	38 ± 17.9	67 ± 6.5	69 ± 7.4	<0.01
Left ventricle dysfunction	0.92 ± 0.28	00.00	00.00	<0.01
Left ventricle end systolic volume (ml)	155 ± 90.1	41 ± 14.2	39 ± 11.9	<0.01
Left ventricle end diastolic volume (ml)	231 ± 79.2	122 ± 27.0	124 ± 22.7	<0.01
Right ventricle ejection (%)	49 ± 16.7	59 ± 10	66 ± 7.7	<0.01
Right ventricle end systolic volume (ml)	57 ± 28.5	54 ± 29.3	35 ± 12.5	0.08
Left ventricle end diastolic volume (ml)	113 ± 37.4	108 ± 33.5	102 ± 21.8	0.66

\*P value calculated with ANOVA. Abbreviation: CHF- chronic heart failure

Ophthalmologic examination results are summarized in Table 4.

Table 4- Ophthalmologic examination results.

	<b>Chagas group</b>	<b>Control group</b>	<b>P value</b>
Corrected visual acuity	0.86 ± 0.23	0.93 ± 0.15	0.04*
Mean spherical equivalent (D)	1.36 ± 1.13	1.14 ± 1.22	0.35
Intraocular pressure (mmHg)	14.5 ± 3.7	14.0 ± 3.5	0.53
Ocular perfusion pressure, Mean (mmHg)	53 ± 10.6	54 ± 10.6	0.41
Central corneal thickness, Mean (μ)	520 ± 35.6	521 ± 31.7	0.97
Vertical cup/disc ratio, Mean	0.57 ± 0.20	0.40 ± 0.16	0.02*
Horizontal cup/disc ratio, Mean	0.53 ± 0.20	0.45 ± 0.15	0.04*

\* P value calculated by generalized estimation equations.

There were no cases of angular narrowing in gonioscopy examination.

Chagas' group presented 24 patients (59%) with ON/RNFL changes, against 7 patients (17%) in control group ( $p = 0.01$ ).

An increased cup/disc ratio suggestive of glaucoma was found in 13 patients (31.7%) in Chagas' group and 02 (4.9%) in control group ( $p = 0.003$ ).

In the retinography, RNFL defects were detected in 05 eyes of 04 chagasic patients and in 01 patient's control eye ( $p = 0.36$ ). Peripapillary hemorrhage was observed in 03 eyes of 03 chagasic patients and in none of the controls ( $p = 0.08$ ). Notch of the neural rim was observed in 03 eyes of 02 chagasic patients and in none of the controls ( $p = 0.15$ ). Optic nerve pallor was observed in 03 eyes of 02 chagasic patients and in none of the controls ( $p = 0.15$ ). One patient presented localized temporal pallor in both optic nerves. The other patient had optic nerve diffuse pallor in one eye. (Figure 1)

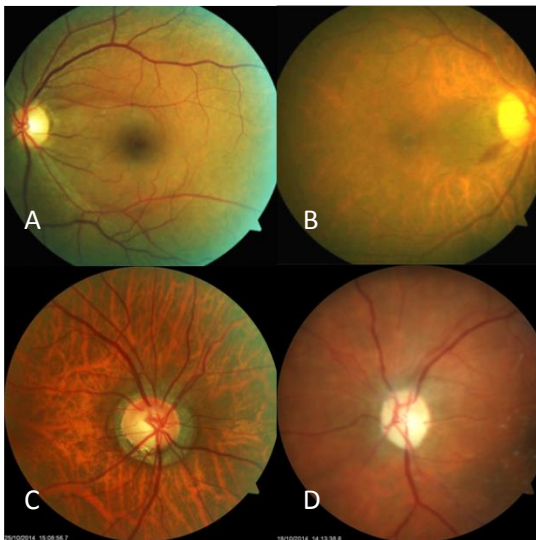


Figure 1- Chagasic patients' retinographies. A) Focal retinal nerve fiber layer defects. B) Peripapillary hemorrhage. C) Inferior notch of the neural rim. D) Optic nerve diffuse pallor.

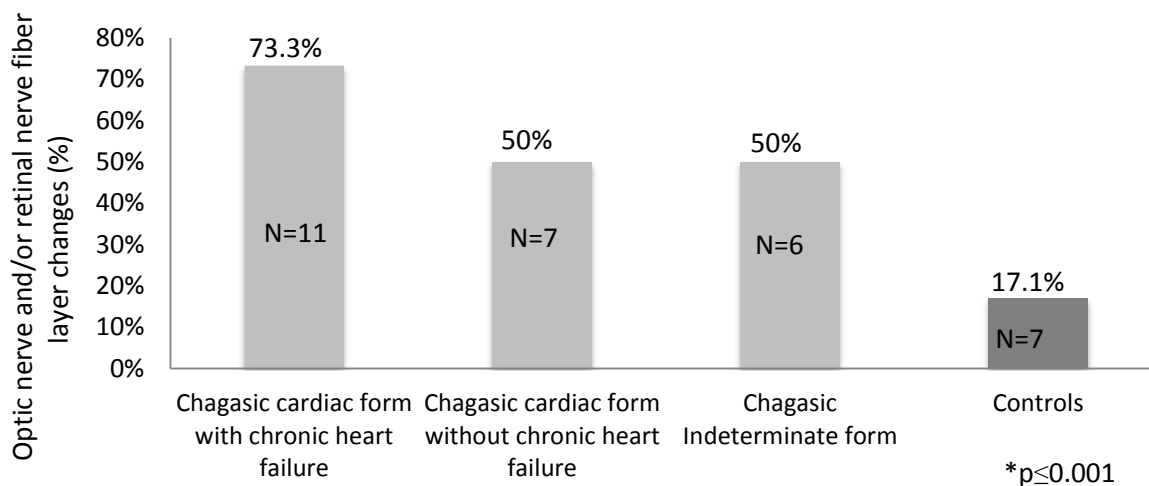
A reliable visual field testing analysis was possible in 61 eyes of the chagasic patients and 63 eyes of the controls. The mean deviation was  $-5.11$  ( $4.26$ ) dB in the chagasic patients, and  $-2.20$  ( $1.76$ ) dB in the controls ( $p = 0.003$ ). The mean pattern deviation was  $3.37$  ( $2.02$ ) dB in the Chagas group, and  $2.37$  ( $1.28$ ) dB in the control group ( $p = 0.005$ ). Mean values for the OCT measures are summarized in Table 5.

Table 5- OCT measurements of optic nerve and retinal nerve fiber layer.

	<b>Chagas Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>P value</b>
<b>Rim area (mm<sup>2</sup>)</b>	$1.24 \pm 0.19$	$1.37 \pm 0.23$	0.03*
<b>Disc area</b>	$1.96 \pm 0.45$	$1.93 \pm 0.38$	0.72
<b>Average cup/disc ratio</b>	$0.56 \pm 0.14$	$0.49 \pm 0.17$	0.02*
<b>Vertical cup/disc ratio</b>	$0.54 \pm 0.14$	$0.48 \pm 0.16$	0.04*
<b>Cup volume (mm<sup>2</sup>)</b>	$0.22 \pm 0.19$	$0.17 \pm 0.17$	0.14
<b>Average RNFL thickness (μm)</b>	$89 \pm 9.7$	$94 \pm 10.9$	0.03*
<b>RNFL symmetry</b>	$81 \pm 13.4$	$85 \pm 10.4$	0.13
<b>Average RNFL superior thickness (μm)</b>	$111 \pm 17.5$	$117 \pm 18.3$	0.13
<b>Average RNFL nasal thickness (μm)</b>	$72 \pm 9.7$	$71 \pm 10.3$	0.46
<b>Average RNFL inferior thickness (μm)</b>	$113 \pm 17.4$	$121 \pm 19.7$	0.05*
<b>Average RNFL temporal thickness (μm)</b>	$61 \pm 12.7$	$65 \pm 11.7$	0.13

\*P value calculated with generalized estimation equations. Abbreviations: RNFL- retinal nerve fiber layers

A comparison between the clinical forms of the patients who presented a positive primary outcome in the chagasic and control groups is shown in graph 1.



Graph 1 - Comparison between the clinical forms of the patients who presented optic nerve/ retinal nerve fiber layer changes

## DISCUSSION

This was the first study that demonstrated the occurrence of ON / RNFL changes in chronic phase chagasic patients. The alterations in the ON / RNFL were: changes in the ON suggestive of glaucoma, peripapillary haemorrhage, pallor of the optic nerve, presence of notch, defect in RNFL in retinography and / or decrease of the peripapillary RNFL thickness detected by OCT. Quantitative differences in data obtained from OCT measurements showed greater cup/disc ratio, lower neural rim area, lower average RNFL thickness in Chagas group. ON / RNFL changes were more relevant in patients with Chagas disease and heart failure than in cardiac form without left ventricular dysfunction and with indeterminate form subgroups.

Inflammatory reaction due to *T. cruzi* infection was identified as possible prompter of several ocular changes in the disease acute phase, such as papillary edema, retinal hemorrhage, posterior uveitis, iridocyclitis and glaucoma.<sup>4</sup> Until recent knowledge, there are no studies in the literature that evaluate the prevalence and repercussion of these manifestations in the long term in ON / RNFL of chagasic patients.



Infectious optic neuropathies often develop with sequelae in ON / RNFL, ranging from slight decreases in the average RNFL thickness, to optic nerve atrophy with marked decrease in visual acuity.<sup>10</sup> Many cases of infectious uveitis are related to transient IOP increases that can generate diffuse and localized losses in RNFL. These losses may not be progressive sometimes, but leave irreversible damage to ON / RNFL.

Systemic inflammation secondary to Chagas disease has been the subject of some studies, which demonstrated that vascular endothelium injury is associated with an increase in inflammatory markers, vasospasm and reduced blood flow.<sup>11</sup> These endothelial mechanisms dysfunctions may play an important role in the physiopathology of ophthalmic complications.<sup>12</sup> Some studies have shown that increased synthesis of ET-1 and cytokines favors vasculopathy in *T. cruzi* infection.<sup>11</sup> In experimental models, chronic ET-1 administration was associated with glaucoma-like neuropathy, regardless of IOP changes.<sup>13</sup>

Cardiac dysfunction severity in Chagas' group seems to have potentiated the ON / RNFL changes, since they were more prominent in the heart failure group. Heart failure has been linked to ischemic optic neuropathies and, more recently, to glaucomatous optic neuropathies.<sup>14</sup> A study that evaluated ophthalmic artery with color Doppler examination in heart failure patients and controls observed lower diastolic velocity and higher resistance index in patients with chronic heart failure, probably reflecting the presence of orbital vasoconstriction in response to low cardiac output.<sup>15</sup> These findings influence on ON structure and function are still under investigation.

Mean ocular perfusion pressure did not differ between groups in this study. The cardiovascular heterogeneity condition of the chagasic group may explain these results, different from those observed in studies that evaluated only patients with CHF and controls without heart disease.<sup>7</sup> Despite this, it is important to note that OPP, MAP and IOP are subject

to variability in 24 hours, and the variability evaluation has been shown to be more relevant to ON/RNFL lesions than isolated measures in some previous studies.<sup>16</sup>

ANS dysfunctions in chagasic patients may have contributed to the results observed in the present study. ANS dysfunction is observed in different clinical manifestations of Chagas disease, even in the indeterminate form.<sup>17</sup> Usually, a mild autonomic dysfunction occurs in Chagas' indeterminate form with borderline electrocardiogram dysfunctions. The most severe disturbances occur in cardiac and digestive forms.<sup>18</sup> Studies evaluating eye SNA dysfunction have shown that the IOP level can be partially controlled by ANS. Patients with ANS dysfunction present greater variation in IOP levels which, combined with greater instability in blood flow regulation, probably contribute more to ON lesions than the IOP level itself.<sup>19</sup>

Although previous studies have shown lower IOP among patients with Chagas disease<sup>20</sup>, in the present study, no difference in IOP mean was found between Chagas' group and controls. This finding may be related to interference by the use of systemic medications, insufficient number of participants to detect the difference between the groups or the IOP variability itself.

This study presented some limitations. As a cross-sectional study, it cannot be determined whether the changes found in NO / CFN are sequelae of an acute neural lesion in the acute infectious period of Chagas disease or if they are signs of a progressive neuropathy.

This was the first study that identified relevant NO / CFN changes in patients with Chagas disease. Chagas disease affects an important part of the world's population, despite continued efforts to eradicate it. In view of the results demonstrated in the present study, the need for ophthalmologic exams in the follow-up routine of chagasic patients that includes a careful evaluation of NO / CFN is evident.

**REFERENCES**

1. Carvalheiro JR, Azevedo N, Araujo-Jorge TC, Lannus-Vieira J, Soeiro MNC, Klein L. Clássicos em doença de Chagas: histórias e perspectivas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009.
2. Hotez P, Molyneux D, Fenwick A, Kumaresan J. Control of neglected tropical diseases. *NEJM*. 2007;357:1018-1027.
3. Romaña C. Acerca de un sintoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad). *Public Mepra*. 1935;22:16-28.
4. Berberian G, Rosanova MT, Kaldzielski C, Paulin P, Castro G, Galina L. Ocular involvement in congenital Chagas disease. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(3):78-81.
5. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res*. 1992;2(4):277-279.
6. Luna JD, Sonzini EE, Diaz HD, Iosa DJ, Juarez CP. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test. *Int Ophthalmol*. 1997;20(6):329-332.
7. Meira-Freitas D, Melo LAS, Almeida-Freitas DB, Paranhos A. Glaucomatous optic nerve head alterations in patients with chronic heart failure. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:623-629.
8. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(5):597-605.
9. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86 (2):238-242.
10. Kahloun R, Abroug N, Ksiaa I, Mahmoud A, Keghidi H, Zaouali S et al. Infectious optic neuropathies: A clinical update. *Eye Brain*. 2015;7:59-81.

11. Tanowitz HB, Huang H, Jelicks LA, Chandra M, Loredó ML, Weiss LM et al. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. *Society*. 2005;73(4):2496-2503.
12. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol*. 2010;2010:1-10.
13. Orgül S, Cioffi GA, Wilson DJ, Bacon DR, Van Buskirk EM. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(9):1860-1869.
14. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Viridis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270-1278.
15. Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo Jr LAS, Paranhos Jr A, Iared W, Ajzen S. Color doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):326-329.
16. Kwon J, Lee J, Choi J, Jeong D, Kook MS. Association between nocturnal blood pressure dips and optic disc hemorrhage in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:87-101.
17. Consolim-Colombo FM, Filho JAB, Lopes HF, Sobrinho CRR, Otto ME, Riccio GMG et al. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension*. 2000;36(6):1035-1039.
18. Junqueira Junior LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(2):243-252.
19. Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):94-101.
20. Prata JA, Prata Jr JA, Prata A, Macedo V, Castro CN. Pressão intra-ocular na forma crônica da doença de Chagas. *Arq Bras Oftalmol*. 1997;60(1):99-102.

**APÊNDICE D - 2º artigo**

Type of article: Case Report

Title Page

Title of the article:

**Bilateral Optic Nerve Temporal Atrophy and Selective Retinal Nerve Fiber Layer  
Loss in Chagas Disease - A Case Report**Running title: **Bilateral Optic Nerve Temporal Atrophy in Chagas Disease**

## Contributors

1- Villas-Bôas, Flávia S.

Medicine Master

Médica do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira- IBOPC

Salvador, BA, Brasil

2- Ramiro, Alexandre C.

Medicine Master

Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira – IBOPC

Salvador, BA, Brasil

3- Prata Junior, João A

Full professor

Departamento de Oftalmologia UFTM Uberaba- MG

Oftalmologia UNIFESP- EPM

4- Correia, Luís.C.L

Full professor

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Hospital São Rafael- HSR

Department(s) and institution(s)

Corresponding Author:

Flávia da Silva Villas-Bôas AV. Princesa Leopoldina, 288, ap 901

CEP 40150080

Salvador- Bahia, Brazil

Email: [f.villasboas.fvb@gmail.com](mailto:f.villasboas.fvb@gmail.com)

Fone number : 55 71 991267116

Total number of pages:5

Total number of photographs:3

Word counts

for abstract: 100

for the text:941

NO Conflicting Interest

### COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Dear Dr. Villas-Boas,

Thank you for submitting your manuscript, Bilateral Optic Nerve Temporal Atrophy and Selective Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Patient with Chagas Disease - A Case Report, to International Ophthalmology.

The submission id is: INTE-D-18-00494

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal web site:

Your username is: Flávia

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://inte.editorialmanager.com/>

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office

International Ophthalmology

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice)). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to [www.springer.com/oafunding](http://www.springer.com/oafunding).

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

## Bilateral Optic Nerve Temporal Atrophy and Selective Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Patient with Chagas Disease - A Case Report

### Abstract:

Selective degeneration of the temporal fibers of both optic nerves in the same individual occurs in some optic neuropathies. The pathophysiology that underlies this peculiar pattern of cell involvement, probably reflects different forms of genetic and acquired mitochondrial dysfunction. We describe a case of a female patient, 57 years old with Chagas' disease, who presented localized temporal pallor in both optic nerves and decreased glare of the nerve fiber layer of the retina in the papillary macular beam. In the optical coherence tomography image, both eyes showed a decrease in the thickness of the retinal nerve fiber layer in the temporal quadrant.

Key-words: Optic neuropathy, Chagas Disease, Optical Coherence Tomography, Retinal ganglion cell

Key Messages : Case of patient with Chagas disease with a bilateral temporal localized pallor in both optic discs and a decrease of retinal nerve fiber layer brightness in maculopapillary beam, observed in retinography and optical coherence tomography.

## Introdução

Selective degeneration of the smallest fibers (papillo-macular bundle) of the human optic nerve occurs in a large number of optic neuropathies. The pathophysiology that underlies this peculiar pattern of cell involvement probably reflects different forms of genetic and acquired mitochondrial dysfunction.

The reported case shows a pattern of selective loss of retinal ganglion cells associated with temporal atrophy of the optic nerve in both eyes, demonstrated by retinal examination and optical coherence tomography (OCT) in a patient with Chagas' disease. Some studies have evaluated ocular repercussions of Chagas disease, although conjunctivitis, keratitis, scleritis, iridocyclitis and choroiditis in congenital Chagas disease, with remission after treatment of the disease, have been described. (1) Recently, a cross-sectional study with 41 chagasic patients showed abnormalities of the optic nerve and nerve fiber layer in most of the patients studied. (2)

## CASE REPORT

A 57-year-old female patient was examined on an ophthalmology evaluation of Chagasic patients. The patient had no ophthalmic complains and presented Chagas disease indeterminate form with an ejection fraction of 70% in the echocardiogram, arterial hypertension and dyslipidemia. Family histories of low vision were not reported. There was neither relatives of stroke or others diseases, including ophthalmologic ones, neither reports of tobacco and alcohol use. Up-to-date laboratory tests showed no signs of anemia or suggested



any nutritional deficiencies. At the examination time, arterial systolic pressure was 140 mmHg and diastolic was 95mmHg. The measured heart rate was 71bpm.

Ophthalmologic examination found a corrected visual acuity of 20/20 in the right eye and 20/25 in the left eye. Anterior segment examination was normal. Anisocoria investigation made in standardized lighting with graduated ruler, detect pupillary difference between eyes about 1.2 mm. Intraocular pressure was 12 mmHg in right eye and 11 mmHg in left eye. Gonioscopy showed open angles in both eyes and there were no crystalline lens opacities. Fundus examination revealed a vertical and horizontal cup / disc ratio measurement of 0.5 in the right eye and 0.4 in the left eye. A bilateral temporal localized pallor of both optic discs and decrease of nerve fiber layer brightness was seen in macular papillary beam as shown in retinography (Figure 1).

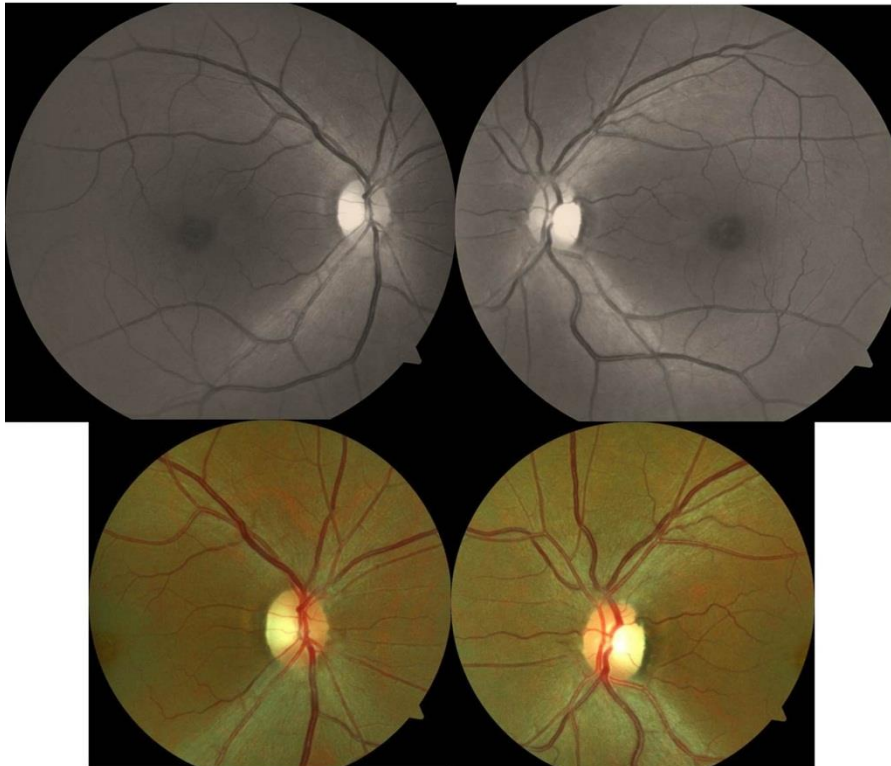


Figure 1- Bilateral temporal localized pallor of both optic discs and decrease of retinal nerve fiber layer brightness

On OCT imaging, both eyes showed decrease in the temporal quadrant of the mean retinal fiber layer thickness, as shown in figure 2.

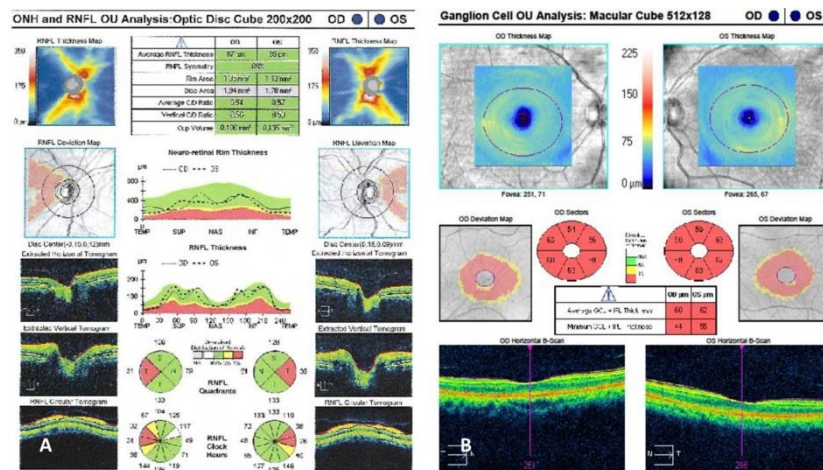


Figure 2-A- Tomographic evaluation of optic nerve and retinal nerve fiber layer thickness B- Macular ganglion cell analysis

Macular ganglion cell analysis revealed a diffuse decrease of the complex ganglion cell layer plus inner plexiform layer. Macular thickness was 209  $\mu$  in the right eye and 211  $\mu$  in the left eye. Visual field analysis is demonstrated in figure 3.

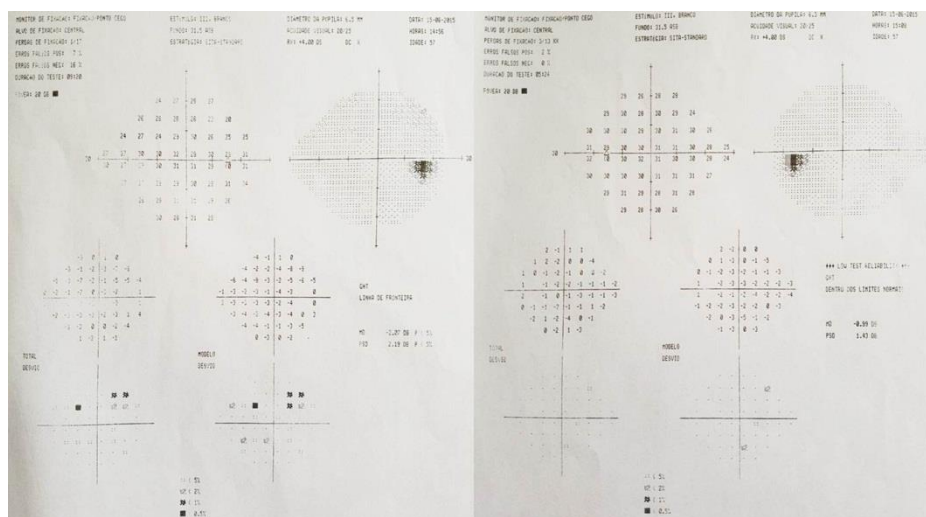


Figure 3 Visual Field analysis

## DISCUSSION

The predominant involvement of the papillo-macular bundle, represented by the smallest caliber axons, is a feature common to a wide range of optic neuropathies of either genetic or acquired toxic/dietary etiology (1).

The loss of central vision and color vision associated, at fundus examination, with a roughly symmetrical dropout of the temporal fibers in the absence of any sign of inflammation characterizes Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), the prototypical form of this category of optic neuropathies. The common end-point, despite the different pace of natural history among these clinical entities, is an optic atrophy with severely impaired central vision and some degrees of still viable peripheral vision.

In the case reported there was no significant loss or decrease in central vision and there were no other similar histories in the patient's family. Despite this, only a genetic evaluation would allow the complete exclusion of pathologies such as LHON, dominant optic atrophy and Leigh syndrome that manifest a similar phenotype, although progressive and usually associated with greater visual impairment.

Acquired optic neuropathies, in turn, may occur due to tobacco-alcohol consumption and nutritional deficiencies such as those observed with Vitamin B1, B12 and folate. Optic neuropathy characterized by sudden onset, bilateral loss of central vision with cecentral scotoma, selective involvement of the papillomacular bundle and tortuosity of the retinal vessels may be precipitated by the administration of at least two antibiotics, chloramphenicol and ethambutol (2). There was no report of these medications using or current nutritional deficiencies in the reported case, although it is not possible to assure the inexistence of these risk factors in the past.

In a study that evaluated patients with familial dysautonomia, a loss of retinal nerve fiber layer (RNFL) was observed in OCT examination of all subjects, predominantly in the

maculopapillary region (63% in the temporal quadrant,  $p < 0.0001$  and 21% nasally,  $p < 0.005$ ). The study showed RNFL thinning associated with temporal optic nerve pallor and delayed visual evoked potentials. (5). The suggested explanation for this finding was that the axons of the most energy-dependent maculopapillary retinal ganglion cells are located in the temporal region. In individuals with dysautonomia, the less energy dependent ganglion cells responsible for extragenic responses, as well as those carrying information of peripheral visual fields would be relatively spared, while the cells of maculopapillary ganglia, more dependent on energy, would be selectively impaired. (5)

The dysfunction of the autonomic nervous system (ANS), characteristic of the chronic phase of Chagas' disease, occurs in varying degrees of impairment and is present from the early stages of the disease. There are reports of sympathetic and parasympathetic cellular destruction, probably due to an autoimmune mechanism, causing cardiac and digestive disorders. (6) In addition to these factors, dysfunction of the autonomic nervous system is observed in the different clinical manifestations of Chagas' disease, including in the indeterminate form (7) (8)

Ophthalmologic manifestations attributed to ANS dysfunction in chagasic patients were evaluated in previous studies that showed anisocorias greater than one millimeter, abnormal pupil responses using diluted pilocarpine and phenylephrine, and postural instability of intraocular pressure. (9) (10) In the reported case, anisocoria of 1.2 mm was observed. A study evaluating the pupil of 131 chagasic patients showed anisocoria of over one millimeter in 10 patients (7.6%) in the chagasic group (six undetermined, two cardiac and two digestive) and three patients in the control group (2.1% ) with  $p = 0.04$ . (9)

Although familial dysautonomia is an extreme situation of ANS dysfunction, similar alterations, to a lesser extent, can be observed in the partial autonomic dysfunction such as in Chagas' disease.

In addition to the autonomic impairment, a study that evaluated 41 chagasic patients found 58.5% of optic nerve and RNFL changes with significant difference in comparison to paired controls. The study included 15 patients with cardiac form and left ventricular dysfunction, 14 patients with cardiac form without left ventricular dysfunction and 12 patients with indeterminate form. Changes in the optic nerve and RNFL were observed in 11 (73%), 07 (50%) and 06 (50%) patients in each of the groups respectively ( $p < 0.001$ ). (2)

In conclusion, a scenario of selective loss of bilateral temporal RNFL associated with localized atrophy of optic nerve may be due to several systemic and ocular alterations. Clinical ophthalmologists should be aware of this condition and include Chagas disease in the list of pathologies investigated in cases of neuroretinal changes whose causality has not yet been elucidated.

#### Bibliography

1. Queiroz JM, Tafuri WL. Lesions of the eye and adnexa in experimental schizotrypanosomiasis in albino rats. *Rev Assoc Med Bras. Brazil*; 1957 Oct;3(3):256–62.
2. Villas-Bôas F. Alterações Neuroftalmológicas na Doença de Chagas. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2018.
3. Sadun A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans Am Ophthalmol Soc [Internet]*. 1998;96:881–923.
4. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: Genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int*. 2002;40(6):573–84.
5. Mendoza-Santiesteban CE, Hedges III TR, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Selective retinal ganglion cell loss in familial dysautonomia. *J Neurol [Internet]*. 2014;261(4):702–9.

6. Vasconcelos DFF, Junqueira LFJ. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. *J Electrocardiol. United States*; 2009;42(3):281–9.
7. Consolim-Colombo FM, Filho J a, Lopes HF, Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GM, et al. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension*. 2000;36(6):1035–9.
8. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torreão J, et al. The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2018; Available from:<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20180016>
9. Prata JA. Exame Oftalmológico de Pacientes com Doença de Chagas em Mambai (GO). Universidade Federal de São Paulo; 1996.
10. Luna JD, Sonzini EE, Diaz HD, Iosa DJ, Juarez CP. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test. *Int Ophthalmol. Netherlands*; 20(6):329–32.

## ANEXOS

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



Salvador, 03 de outubro de 2017.

CE/CEP – 01/17.

Prezados Dr. Luis Claudio Correia  
Dra. Flavia Villas Boas.

**Ref.: Protocolo 17/14, intitulado “Estudo da Associação entre Alterações glaucomatosas do nervo óptico e Oclusões vasculares retinianas com Doença de Chagas.**

Prezados Pesquisadores,

Após avaliação das respostas às pendências que foram indicadas ao referido Protocolo citado acima, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael **Aprova** em **29 de julho/2014**, a liberação do mesmo para realização da pesquisa

Aguardamos informações de resultados.

**Reiteramos a necessidade de serem encaminhados os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível. Estamos à disposição para esclarecimentos, que se fizerem necessários, através dos telefones: (71) 3281-6484 e 3281-6259 ou pelo e-mail [cep@hsr.com.br](mailto:cep@hsr.com.br).**

Atenciosamente,

Regina Ma. Oliveira  
Coordenadora do CEP