



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes
com doença de Chagas**

DIVA BERNARDES VARGAS

Brasília, DF

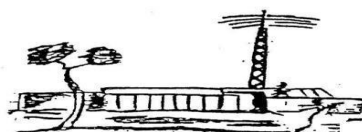
2016

Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas

DIVA BERNARDES VARGAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Clínica das doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. CLEUDSON NERY DE CASTRO



Brasília, 2016

V297p Vargas, Diva Bernardes.
Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com
doença de Chagas / Diva Bernardes Vargas. -- 2016.
107 f.: il. col. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Faculdade de
Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2016.
Inclui bibliografia.
Orientação: Cleudson Nery de Castro.

1. Pupila. 2. Pilocarpina. 3. Doença de Chagas. I. Castro, Cleudson
Nery de, orient. II. Título.

CDU 616.937.3

Ficha elaborada pela bibliotecária Laura Patrícia da Silva, CRB 1711.

BANCA EXAMINADORA

Presidente - Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro

Universidade de Brasília - UnB

Membro Titular - Prof. Dr. Luiz Fernando Junqueira Junior

Universidade de Brasília – UnB

Membro Titular - Prof.^a Dr.^a Núbia Vanessa dos Anjos Lima Henrique
de Faria

Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília - UnB

Membro Suplente - Prof.^a Dr.^a Elza Ferreira Noronha

Universidade de Brasília - UnB

DEDICATÓRIA

“... a minha dura experiência implica uma lição de otimismo e confiança. Ninguém desanime por grande que seja a pedra no caminho. A do meu parecia intransponível. No entanto, saltei-a...”

Manuel Bandeira

Dedico este trabalho

Às minhas filhas Clarissa e Júlia, fonte de minhas alegrias, meus segredos e minha força. Por mais que as palavras sejam expressivas, elas não podem mostrar o grau de amor e carinho que sinto por vocês.

Ao meu marido, Marcelo. Este trabalho deve muito a você. Sua paciência infinita, sua compreensão e seu incentivo são o indispensável apoio que sempre foi capaz de me proporcionar. Deixe-o ser testemunho da minha gratidão pelos anos de compreensão, privação e companheirismo.

Vocês me agraciaram com sua ternura e carinho ao longo de minha carreira. Sempre me apoiaram e me incentivaram em todos os anos de meus estudos, estiveram sempre presentes ao meu lado para me confortar quando era necessário. Neste dia memorável para mim, este trabalho fornece um sinal da minha gratidão e minha profunda estima.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero expressar minha profunda gratidão ao meu orientador, professor Cleudson Nery de Castro. Lembro-me bem da sua generosidade, paciência, incentivo e cobrança acadêmica. Suas observações sucessivas permitiram-me melhorar as diferentes versões do trabalho. O senhor ajudou-me muito e me permitiu dedicar ao tema de meu interesse. Sua escuta e aconselhamento me permitiram direcionar minhas aplicações e encontrar esta pesquisa, totalmente em linha com as minhas expectativas. Graças também à sua confiança, permitiu que o trabalho seguisse o seu caminho e eu pude cumprir minha missão. Por seu encorajamento contínuo e, particularmente, por suas atitudes finas em termos humanos e científicos. Sempre encontrou o justo equilíbrio entre a liberdade que me permitiu na escolha das principais orientações e na determinação de caminhos a seguir, por um lado, e total e irrestrito apoio nos momentos difíceis por outro. Dele, eu sempre recebi não só o incentivo que o aluno precisa, mas também valiosos conselhos práticos que só uma pessoa com qualidades humanas como ele pode fornecer. Com a sua abordagem respeitosa à pessoa humana... Eu o sou muito grata.

Gostaria de agradecer calorosamente aos professores Gustavo Romero e Elza Noronha pela qualidade de seus ensinamentos.

A professora Elza, sua competência, seu rigor e suas qualidades humanas e profissionais despertaram em mim uma grande admiração e profundo respeito.

O professor Gustavo Romero. Recordo-me de como era agradável, estimulante e enriquecedor participar de suas aulas que sempre tinham debates teóricos envolventes. Sua dedicação, sua abordagem fácil e elevado sentido de humanismo, jamais serão esquecidos. Recordo-me de seu amor à

profissão, a sua consciência de trabalho e sua bondade para garantir uma sólida educação. Tal delicadeza e elegância tocaram-me enormemente. Caro mestre tenha certeza da minha profunda gratidão. Permanecerá para sempre um modelo.

Aos meus pais, vocês que sempre me disserem para priorizar a educação.

Agradeço a minha família, Marcelo, Clarissa e Júlia, pelo amor e compreensão, pelo seu apoio inabalável e sua presença ao meu lado. Sem eles, eu provavelmente teria desencorajado...

Aos residentes que contribuíram de forma dedicada e decisiva e com suas perguntas, me ajudaram a esclarecer dúvidas que não sabia que tinha.

Quero agradecer a Dra. Núbia que me abriu as portas da instituição e todos os funcionários do departamento de Oftalmologia do HUB pelo seu inestimável apoio, permitindo-me utilizar o ambulatório e me oferecendo as boas condições de trabalho.

Eu particularmente gostaria de agradecer ao Marco Antônio Cunha que sempre deu a sua contribuição nas fases críticas da pesquisa e que, ainda encontrou tempo para ler alguns capítulos extensivamente. Obrigada por fazer comentários pertinentes, pela gentileza de discutir pontos-chave da nossa análise, as suas observações relevantes, sem dúvida, contribuíram para o desenvolvimento do trabalho.

À Dra. Valéria Paes, por sua acolhida, o tempo que passamos juntas e por partilhar a sua experiência e conhecimento. Eles foram uma grande ajuda nos momentos mais delicados. Seu amor aos pacientes, suas qualidades humanas, que você tenha a força de minha admiração.

Agradecimentos especiais ao meu chefe Paulo Nery, pelo apoio, e compreensão, me permitindo afastar-me do trabalho para dedicar-me a este estudo.

À secretária do NMT Lúcia, sempre à disposição para resolver com simpatia, carinho e atenção, os problemas dos pós-graduandos.

À Érika, que abriu as portas do Arquivo Médico, com tanta dedicação, competência e carinho... eu também quero expressar a minha gratidão a toda sua equipe.

Quero expressar minha gratidão aos membros da comissão de defesa da dissertação professores Nubia Vanessa dos Anjos Lima Henrique de Faria, Luiz Fernando Junqueira Junior e Elza Ferreira Noronha por aceitarem avaliar este trabalho e por todos os seus comentários e críticas.

Às queridas Wanessa Rosas e Luciana Gallo, com quem compartilhei momentos significativos, das quais me lembrarei para sempre.

Sou grata a todos os meus amigos e colaboradores que, à sua maneira, contribuíram na elaboração deste trabalho. Os meus pensamentos vão especialmente para todos aqueles que, com uma palavra, me deram a força para continuar. Eu não pretendo citar nomes, todos irão se reconhecer nestas poucas linhas. Ao contrário do que possa aparentar, muitas vezes o silêncio tem muito a dizer, carregando em seu aparente vazio uma intensidade tamanha... muito mais significativa do que palavras ou gestos.

Por último, eu estendo meus sinceros agradecimentos à valiosa contribuição de todos os participantes da pesquisa que, muito gentilmente, atenderam ao meu convite e se dispuseram carinhosamente a doar seu tempo, compartilharam suas histórias, trazendo as informações que deram sentido ao trabalho e contribuíram para que sonhos e metas não ficassem pelo caminho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Inervação autonômica do olho, mostrando o arco reflexo do reflexo pupilar à luz.	28
Figura 2 – Resposta acomodativa ocular.....	30
Figura 3 – Tonômetro de aplanção de Goldmann.....	48
Figura 4 – Ponto para fixação à distância.....	49
Figura 5 – Luxímetro.....	50
Figura 6 – Pupilômetro.....	52
Figura 7 – Visão interna do pupilômetro.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes e grupo comparativo.....	55
Tabela 2 - Média das medidas pupilares nos pacientes que receberam tratamento anti- <i>T. cruzi</i> por 60 dias ou não.....	56
Tabela 3 - Medidas dos diâmetros pupilares escotópicos em mm nos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo.....	57
Tabela 4 - Média dos diâmetros pupilares fotópicos em mm nos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo.....	57
Tabela 5 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso	58
Tabela 6 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso	58
Tabela 7 - Diâmetro pupilar médio após pilocarpina 0,125% em ambos os olhos em chagásicos e grupo comparativo.	59
Tabela 8 - Amplitude de constrição relativa (%) após teste de pilocarpina a 0,125%.....	59
Tabela 9 - Hipersensibilidade à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas.....	60
Tabela 10 - Pressão intraocular em ambos os olhos de pacientes chagásicos e grupo comparativo.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência de anisocoria no grupo chagásico e grupo comparativo.....	56
Gráfico 2 - Diâmetro pupilar escotópico	93
Gráfico 3 - Diâmetro pupilar fotópico.....	94
Gráfico 4 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso	95
Gráfico 5 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso.	96
Gráfico 6 – Diâmetro pupilar após teste de hipersensibilidade à pilocarpina 0,125%.....	97
Gráfico 7 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após pilocarpina 0,125%	98
Gráfico 8 - Pressão intraocular.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA	Amplitude de constrição absoluta
Ach	Acetilcolina
ACR	Amplitude de constrição relativa
DBP	Diâmetro basal da pupila
DCA	Doença de Chagas Aguda
EW	Núcleo de Edinger-Westphal
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HUB	Hospital Universitário de Brasília
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing-Radiation Protection
ms	Milissegundos
MS	Ministério da Saúde
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
NOP	Núcleo Olivar Pretectal
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIO	Pressão Intraocular
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>T. infestans</i>	<i>Triatoma infestans</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Doença de Chagas	15
1.2 Deservação autonômica na doença de Chagas	16
1.3 Epidemiologia	18
1.4 A doença de Chagas e o olho.....	22
1.5 O Sistema nervoso autônomo (SNA).....	23
1.5.1 O Sistema Nervoso Parassimpático	24
1.5.2 Neurotransmissores.....	25
1.5.3 Aferências e eferências autonômicas	26
1.6 Anatomia e fisiologia da pupila	27
1.7 Resposta pupilar à luz	28
1.8 A miose na resposta de acomodação.....	29
1.9 Resposta pupilar à pilocarpina.....	30
1.10 Deservação parassimpática.....	31
1.11 Pressão intraocular	33
1.12 Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo através da análise da pupila.....	35
2 JUSTIFICATIVA	37
3 OBJETIVOS	41
3.1 Gerais	41
3.2 Específicos	41
4 MÉTODOS	43
4.1 Delineamento do estudo.....	43
4.2 Local em que os exames oculares foram realizados:	43
4.3 Duração da pesquisa	43
4.4 Definição clínica dos participantes	43
4.5 Amostra	44
4.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra	44

4.6 Critérios de inclusão	44
4.7 Critérios de exclusão	44
4.8 Avaliação laboratorial e exames complementares.....	44
4.9 Variáveis a investigar	45
4.9.1 Fase 1: Medida do diâmetro pupilar.....	46
4.9.2 Fase 2: Avaliação da pupila.....	47
4.9.3 Fase 3: Medida da pressão intraocular.....	47
4.9.4 Fase 4: Avaliação de reatividade pupilar à pilocarpina 0,125% 48	
4.10 Ambiente de realização das medidas	48
4.10.1 A intensidade de iluminação: Luminância	49
4.10.2 O estímulo luminoso	50
4.11 O Pupilômetro	50
4.12 Análise estatística	53
5 RESULTADOS	54
6 DISCUSSÃO.....	61
7 CONCLUSÕES.....	75
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXO	87
APÊNDICES	90

RESUMO

Investigou-se possível deservação parassimpática ocular na doença de Chagas crônica. Sabe-se que muitas manifestações da doença de Chagas são por danos ao sistema nervoso parassimpático cardíaco e mionérico. Considerando que a inervação efetora pupilar é feita pelo sistema nervoso simpático e parassimpático e que a pressão intraocular é em parte influenciada por eles, realizaram-se medidas pupilares e da pressão intraocular para investigar danos ao sistema colinérgico ocular em pacientes com doença de Chagas. Para tanto, realizou-se pupilometria, teste de hipersensibilidade a pilocarpina 0,125% e medida da pressão intraocular (PIO), em indivíduos com e sem infecção chagásica. Mediu-se o diâmetro basal da pupila (DBP), a amplitude de constrição pupilar absoluta (ACA) e relativa (ACR) e o diâmetro pupilar após pilocarpina 0,125%. Pesquisou-se anisocoria e analisou-se a associação dos parâmetros com o tempo de diagnóstico, formas clínicas da doença e se o paciente realizou tratamento específico ou não. Resultados: A prevalência de anisocoria foi significativamente ($p < 0,01$) maior em pacientes chagásicos do que em não chagásicos. Não houve associação entre as medidas pupilares e o tempo de diagnóstico ou realização de tratamento específico. Os pacientes chagásicos apresentaram valor médio do DBP ($p < 0,01$), valor médio do diâmetro fotópico ($p = 0,02$) e valor médio da ACA ($p < 0,01$) significativamente menores do que os não chagásicos. A ACR não difere significativamente nos chagásicos dos não chagásicos ($p = 0,39$). A hipersensibilidade ocorreu em 10% dos chagásicos no olho direito e em 2,5% no olho esquerdo. O valor médio da PIO teve significância marginal ($p = 0,06$) entre os pacientes chagásicos e o grupo comparativo. Conclusão: Os dados sugerem que a análise pupilométrica e o teste de sensibilidade à pilocarpina podem ser um marcador para distinguir os pacientes com doença de Chagas com disfunção colinérgica. Tais medidas indicam que danos parassimpáticos em pacientes com doença de Chagas podem ocorrer no coração, no intestino, mas também no olho.

Palavras-chave: pupilometria; deservação parassimpática; doença de Chagas.

ABSTRACT

We investigated possible ocular parasympathetic denervation in chronic Chagas disease. It is known that many Chagas' disease manifestations are due to damage to heart and myenteric parasympathetic nervous system. Whereas the efferent innervation of the pupil is made by sympathetic and parasympathetic, the nervous system and intraocular pressure is largely influenced by this system, we performed pupillary and intraocular pressure measurements to check possible damage to the ocular cholinergic system in Chagas' disease. Thus, we performed pupillometry, proceeded the hypersensitivity test to pilocarpine 0.125% and measurement of intraocular pressure (IOP) in individuals with and without Chagas' disease. We measured the scotopic pupil diameter (BPD), the absolute (ACA) and relative (ACR) pupillary constriction amplitude, pupil diameter after pilocarpine 0.125% and IOP. We searched for anisocoria and analyzed the association of the parameters with time from diagnosis, disease clinical forms and specific treatment length of time. Results: The prevalence of anisocoria was significantly ($p < 0.01$) higher in patients with Chagas' disease than in non-chagasic. There was no association between pupillary measures and disease time from diagnose or anti trypanosoma treatment duration. Chagasic patients had mean value of BPD ($p < 0.01$), mean value of photopic diameter ($p = 0.02$) and ACA mean value ($p < 0.01$) significantly lower than the non-chagasic individuals. The ACR does not differ significantly from chagasic to non-Chagas ($p = 0,39$). Hypersensitivity occurred in 10% of Chagas disease in the right eye and 2.5% in the left eye. The mean IOP had marginal significance ($p = 0,06$) between patients with Chagas disease and the comparative group. Conclusion: pupillometric analysis and pilocarpine hypersensitivity test may be a marker for distinguishing chagasic patients with cholinergic dysfunction. Such measurements indicate that parasympathetic damage in patients with Chagas' disease can occur not only in the heart, in the intestine and peripheral nervous system, but also in the eye.

Keywords: pupillometry; parasympathetic denervation; Chagas disease

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas também conhecida por tripanossomíase Americana é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas no mundo todo (OMS, 2016), a maioria na América Latina onde representa um importante problema de saúde.

Transmitida por triatomíneos hematófagos, com fatores de risco fortemente vinculados a baixos fatores socioeconômicos, na maioria dos países da América Central e do Sul, que são endêmicos para a doença. A doença de Chagas, primitivamente uma enzootia, passou a ser considerada uma antropozoonose, a partir da domiciliação dos vetores, deslocados de seus ecótopos silvestres originais, pela ação do homem sobre o ambiente (Ministério da Saúde, 2015). É considerada uma doença tropical negligenciada. Apresenta curso clínico bifásico, com uma fase aguda frequentemente não identificada, podendo evoluir para a fase crônica. Enquanto muitos indivíduos cronicamente infectados permanecem na fase indeterminada ou assintomática, uma parte significativa (30-40%) dos pacientes desenvolvem as manifestações cardíacas ou digestivas da doença crônica: cardiomiopatia, que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e, geralmente, a morte do paciente, além de megassíndromes do esôfago ou do cólon. Estas são alterações patológicas irreversíveis que ocorrem apesar da escassez de parasito nos tecidos (Álvarez *et al.*, 2014). As formas digestiva e cardíaca podem expressar envolvimento exclusivo ou associado do coração e trato digestivo, constituindo a forma mista ou cardiodigestiva.

É importante ressaltar que, embora muitos pacientes com a forma indeterminada permaneçam assintomáticos por toda a vida, estima-se que, a cada ano, 2,5% dos indivíduos infectados evoluem a partir da indeterminada às formas clínicas (Dias, 1989). A cardiomiopatia chagásica crônica representa a principal causa de morte em pacientes infectados pelo *T. cruzi* (Álvarez *et al.*, 2014). Além disso, esta forma clínica representa um importante encargo social em termos de horas de trabalho perdidas e custos hospitalares. A situação dos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica é preocupante porque as drogas específicas anti-*T. cruzi*, atualmente restritas a benznidazol e nifurtimox, mostram uma eficácia limitada em doentes com infecção crônica. Além do que, a forma que envolve o coração apresenta alta morbidade e mortalidade, com um considerável potencial de incapacidade a curto e médio prazo e mau prognóstico em cerca de 30-40% dos indivíduos afetados (Junqueira, 2012).

1.2 Deservação autonômica na doença de Chagas

Danos difusos ao sistema nervoso autônomo, principalmente da via parassimpática afetando o coração e trato digestivo, é uma característica patológica comumente presente em graus variáveis nas formas aguda e nas formas crônicas cardíaca, digestiva e mista da doença de Chagas humana. Entre as mais graves disfunções autonômicas da doença de Chagas está a neuropatia autonômica cardiovascular, que abrange os danos às fibras nervosas autonômicas que inervam o coração, afetando a frequência cardíaca e a dinâmica vascular que controla a pressão arterial. Os gânglios e nervos autônomos são geralmente anormais e frequentemente são encontradas lesões de nervos cardíacos na doença de Chagas cardíaca (Oliveira, 1985 *apud* Punekollu, 2007). Entre as várias hipóteses relacionadas à patogênese da doença de Chagas crônica, está o comprometimento do sistema nervoso parassimpático cardíaco danificado pelo parasita na fase aguda da doença e ativação permanente do sistema nervoso simpático sem oposição, gerando efeitos cardiotóxicos secundários (Dávila *et al.*, 2004).

Um equilíbrio adequado entre as influências autonômicas parassimpáticas e simpáticas sobre o coração é essencial para manter a estabilidade elétrica do miocárdio e do sistema excito-condutor. No momento, não existe tratamento eficaz para a disfunção autonômica cardíaca chagásica (Junqueira, 2012).

Existem evidências de que a disautonomia parassimpática é um fenômeno independente e precoce da doença de Chagas e pode preceder a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (Ribeiro *et al.*, 2001), podendo ser detectada antes do desenvolvimento da disfunção ventricular nas duas fases da doença e mesmo nas formas indeterminada e digestiva (Marin-Neto *et al.*, 2007).

A deservação neuronal invariavelmente ocorre em pacientes com megaesôfago e megacólon e a aperistalse assim causada é geralmente considerada o mecanismo patogênico essencial do envolvimento orgânico digestivo chagásico (Marin-Neto *et al.*, 2007).

Muitos foram os avanços obtidos nas últimas décadas de pesquisas, após mais de 100 anos da descoberta da doença de Chagas, porém muitos desafios ainda precisam ser superados, em relação à patogênese e consequências funcionais dos distúrbios autonômicos na doença de Chagas. Tais considerações justificam o desenvolvimento de esforços no sentido de superar este aspecto pouco compreendido da disfunção do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas.

Além do comprometimento cardíaco, lesões autonômicas sistêmicas ocorrem também na doença de Chagas e pode afetar mecanismos metabólicos, renais e endócrinos e certos controles homeostáticos (Köberle, 1968).

1.3 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016) estima-se que há cerca de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina onde a doença de Chagas é endêmica. Com uma incidência anual de 28.000 casos na região das Américas, a doença de Chagas faz com que, em média, ocorram cerca de 12.000 mortes por ano. Estima-se que 25 milhões de pessoas nas Américas vivam em áreas de exposição e estão em risco de contrair a doença (Pereira and Navarro, 2013).

A transmissão vetorial ocorre nas Américas. O vetor é um inseto triatomíneo que transporta o parasita que causa a doença, *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* infecta seres humanos e mais de 100 espécies de mamíferos não humanos.

É encontrada principalmente em áreas endêmicas de 21 países da América Latina (Argentina, Belize, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Venezuela e Uruguai).

Transmissão vetorial através de insetos triatomíneos infectados é a principal via de transmissão da doença de Chagas. No México, América Central e norte da América do Sul, os principais vetores são *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*. No Brasil Central, Bolívia, e mais ao sul, os principais vetores são *Triatoma infestans* e *Panstrongylus megistus* (WHO, 2002).

A maioria das espécies de barbeiros domiciliares alimenta-se durante a noite e é capaz de completar a sua refeição de sangue, sem despertar o hospedeiro (Lent and Wygodzinsky, 1979).

Mamíferos domésticos tais como cães, gatos e porcos desempenham papéis importantes como fontes de sangue para o triatomíneo e reservatório para o *T. cruzi* (Cohen and Gurtler, 2001; Gurtler *et al.*, 1998).

Em áreas endêmicas, a infecção pelo *T. cruzi* é geralmente adquirida na infância e persiste por toda a vida, de modo que a soroprevalência em uma área com sustentada transmissão por vetores aumenta com a idade (refletindo incidência cumulativa) (Felicangeli *et al.*, 2003).

Devido ao sucesso no controle de vetores em grande parte do Cone Sul, áreas anteriormente endêmicas do Brasil, Uruguai, Argentina, Paraguai e Bolívia já não têm transmissão vetorial (Rassi *et al.*, 2010). Portanto, a transmissão congênita responde por uma proporção maior da doença, atualmente estimada em 26 por cento das novas infecções (OPS, 2006; Rassi *et al.*, 2010).

Devido à resistência a inseticidas e o fracasso dos métodos convencionais de controle de vetores na região de Gran Chaco da Bolívia, Argentina e Paraguai faz com que estas áreas ainda experimentem a maior incidência e prevalência altas de infecção pelo *T. cruzi*. Em grande parte desta área, mais da metade da população rural está infectada (Gürtler, 2009).

A epidemiologia da doença mudou devido à migração de indivíduos dentro e para fora das áreas endêmicas, bem como a introdução de programas bem-sucedidos para reduzir a transmissão em áreas endêmicas (Bern, 2015). Centenas de milhares de indivíduos infectados vivem atualmente em cidades da América Latina e nos Estados Unidos, Espanha e outros países europeus (Bern and Montgomery, 2009; Gascon *et al.*, 2010). Desde a criação de iniciativas de controle no Cone Sul e em outras regiões da América Latina, várias tendências gerais têm alterado a epidemiologia da doença de Chagas, incluindo migração rural-urbana, migração de pessoas de áreas endêmicas de doença de Chagas para a Europa e Estados Unidos, sucesso do controle de vetores em muitas áreas; falha do controle vetorial e surgimento de resistência a inseticidas, especialmente no Gran Chaco. Uma consequência adicional destes padrões de migração é o aumento da transmissão congênita e através de doação de órgãos em áreas sem transmissão vetorial.

Nas últimas décadas, a doença de Chagas tem sido cada vez mais detectada nos Estados Unidos da América, Canadá e muitos países europeus e alguns países do Pacífico Ocidental, principalmente devido à mobilidade da população entre a América Latina e o restante do mundo.

O custo do tratamento para a doença de Chagas continua a ser substancial. Só na Colômbia, o custo anual dos cuidados médicos para todos os pacientes com a doença foi estimado em cerca de US \$ 267 milhões em 2008. A pulverização de inseticida para controlar vetores custaria cerca de US \$ 5 milhões por ano (WHO, 2016).

Na fase crônica, até 30% dos pacientes sofrem de distúrbios cardíacos e até 10% sofrem de alterações neurológicas digestivas (tipicamente megaesófago ou megacólon) ou mistas.

Na América Latina, o parasita *T. cruzi* é transmitido principalmente pelo contato com fezes de triatomíneos hematófagos infectados. Estes vetores que carregam os parasitas geralmente vivem nas rachaduras das casas mal construídas em áreas rurais ou suburbanas. Normalmente se escondem durante o dia e se tornam ativos à noite, quando se alimentam de sangue. Costumam picar uma área exposta da pele, como a face, defecando perto da picada. Os parasitos entram no corpo quando a pessoa, ao coçar, espalha as fezes na lesão, mucosa dos olhos ou boca, ou em qualquer ruptura da pele.

T. cruzi também pode ser transmitido pelo consumo de alimentos contaminados, transfusão de sangue, verticalmente da mãe para o feto, transplantes de órgãos e acidentes de laboratório. Suco preparado a partir de cana de açúcar ou açaí é um importante veículo de transmissão oral no Brasil (Nóbrega *et al.*, 2009).

Originalmente (cerca de 9000 anos atrás), *T. cruzi* afetava unicamente animais selvagens. Mais tarde passou a infectar animais domésticos e seres humanos. O grande reservatório de *T. cruzi* em animais silvestres nas Américas impede que o parasita possa ser erradicado. Portanto,

as metas de controle são a eliminação da transmissão e acesso aos cuidados de saúde para a população infectada e doente.

Desde a década de 1990 tem havido sucessos importantes no controle de parasita e vetores na América Latina. Além disso, o risco de transmissão por transfusão de sangue foi substancialmente reduzido em toda a América Latina, devido ao rastreamento e identificação de derivados de sangue contaminados.

No Brasil, a fase final da doença de Chagas é a terceira indicação principal para transplante de coração; reativação ocorre em cerca de 20 por cento dos pacientes (Bacal *et al.*, 2010).

Segundo o Ministério da Saúde, ações sistematizadas de controle químico, instituídas a partir de 1975, levaram a uma expressiva redução de *T. infestans* e da sua participação na transmissão do *T. cruzi* ao homem. O Brasil recebeu em 2006 a certificação internacional de interrupção da transmissão da doença pelo *T. infestans*, concedida pela Organização Panamericana da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Apesar disto, atualmente predominam os casos crônicos de doença de Chagas decorrentes de infecções adquiridas no passado, com cerca de três milhões de indivíduos infectados. Nos últimos anos, a ocorrência de doença de Chagas aguda (DCA) tem sido observada nos estados da Amazônia Legal, e ocorrência de casos isolados em outros estados (Ministério da Saúde, 2014).

Hoje, o perfil epidemiológico da doença apresenta um novo cenário com a ocorrência de casos e surtos na Amazônia Legal por transmissão oral e vetorial (sem colonização e extradomiciliar). Com isso, evidenciam-se duas áreas geográficas onde os padrões de transmissão são diferenciados: a região originalmente de risco para a transmissão vetorial e a região da Amazônia Legal. Surtos de DCA relacionados à ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana, açaí, entre outros) e casos isolados por transmissão vetorial extradomiciliar vem ocorrendo especialmente na Amazônia Legal (Ministério da Saúde, 2014).

1.4 A doença de Chagas e o olho

O olho é um dos sítios importantes de entrada de *T. cruzi*, e há relativamente pouca informação sobre a relação entre a doença e complicações oculares na doença de Chagas. O envolvimento ocular na fase aguda da doença de Chagas, embora raro, é bem descrito. O sinal clássico da doença de Chagas aguda adquirida, denominado sinal de Romaña, ocorre devido à deposição de fezes carregadas de parasitas no saco conjuntival. O paciente pode esfregar o olho depois de coçar o local de picada, transferindo a forma infectante tripomastigota do *T. Cruzi* à conjuntiva. O paciente desenvolve subsequentemente edema da pálpebra unilateral e a conjuntivite, o qual pode ser associado com linfadenite ou mesmo celulite pré-septal (Hemmige *et al.*, 2012). Na forma aguda congênita, são descritas coroidite e opacidades vítreas (Flores-Chaves *et al.*, 2008).

Fröhlich *et al.*, 1997 demonstraram um envolvimento funcional seletivo dos bastonetes em pacientes com doença de Chagas crônica. A avaliação do eletrorretinograma desses pacientes demonstrou um envolvimento clínico da retina associado com disfunção seletiva dos bastonetes em 80% deles. Defeitos no epitélio pigmentar da retina periférica parafoveolar descritos anteriormente foram confirmados em alguns desses pacientes e correlacionam com a distribuição anatômica dos bastonetes (Matsumoto *et al.*, 2006). Um estudo de Idiaquez, 1992 indica que podem ocorrer anormalidades colinérgicas na musculatura da íris na doença de Chagas, confirmando anormalidades nos reflexos parassimpáticos cardíacos em tais pacientes.

Alguns autores evidenciaram anisocoria em chagásicos crônicos, em área endêmica, bem como alterações na reatividade pupilar à pilocarpina (Prata *et al.*, 1995; Prata, 1997).

Atias *et al.*, 1985 encontraram alterações no fundo do olho em oito pacientes com doença de Chagas congênita, dentre elas papiledema, pequenas hemorragias retinianas, coriorretinite de graus variados, migração

de pigmentos do epitélio pigmentar da retina na região macular e opacidades vítreas.

Já, Luna *et al.*, 1996 observaram, no teste postural, queda significativa da pressão intraocular (PIO) na posição vertical, em pacientes com doença de Chagas crônica, e nos pacientes saudáveis não houve mudanças na PIO. No entanto, alterações da pressão arterial sistólica sistêmica e tamanho da pupila nos pacientes não foram diferentes daquelas medidas em controles. Os autores sugerem que seus resultados podem ser explicados por uma alteração no sistema ocular autonômico que regula a homeostase da pressão ocular e a possível existência de um arco reflexo barorreceptor que restaura o equilíbrio de alterações súbitas na pressão intraocular. Outros pesquisadores também avaliaram a pressão intraocular em pacientes chagásicos crônicos (Prata *et al.*, 2000) encontrando menores valores estatisticamente significativos em relação ao grupo controle.

1.5 O Sistema nervoso autônomo (SNA)

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel crítico no controle involuntário e regulação dos órgãos e sistemas envolvidos na manutenção da homeostase. Ele controla a função visceral e assim regula o ambiente interno do corpo. É composto por duas divisões, o sistema nervoso parassimpático (SNP) e simpático (SNS). Ambos estão sob a influência de regulamentação dos centros superiores, particularmente o hipotálamo anterior e posterior. Os componentes centrais do SNA estão na medula e no mesencéfalo: incluem o sistema límbico (emoção), o hipotálamo, partes do tronco cerebral e da medula espinhal. Axônios mielinizados surgem no SNC e fazem sinapses em gânglios periféricos com células cujos axônios inervam os órgãos que controlam. O SNA também possui neurônios aferentes (sensoriais). Eles não transmitem apenas informação sensorial a partir de estruturas viscerais, mas também dados químicos e mecânicos de

quimiorreceptores (corpo carotídeo) e receptores de pressão (seio carotídeo, arco aórtico).

Reflexos autonômicos permitem aos nossos sistemas fisiológicos lidar com os desafios, e isso geralmente é feito inconscientemente. Os reflexos controlam funções básicas e respondem a demandas fisiológicas e ambientais, tais como o exercício físico, lesões, calor, frio, altitude, a gravidade (viagem espacial) e extremos de pressão (Waterhouse and Campbel, 2011).

Desde Lowenstein e Loewenfeld, 1950 (apud Ozsutcu, 2013), tem-se demonstrado que o SNA controla o tamanho da pupila com a ativação do sistema nervoso parassimpático colinérgico (SNP) causando a constrição da pupila (miose) e o sistema nervoso simpático adrenérgico (SNS) dilatando-a (midríase) (Burtis *et al.*, 2014).

Além disto, a regulação do fluxo sanguíneo ocular, a produção de humor aquoso e pressão intraocular (PIO) também são tarefas importantes dos neurônios autônomos. Também, as fibras nervosas aferentes primárias do nervo trigêmeo, por muito tempo consideradas como mediadores reflexos puramente sensoriais, influenciam vasos sanguíneos intraoculares e músculos lisos, bem como as funções imunológicas através da liberação local de peptídeos, representando, portanto, um componente neuronal autônomo adicional (Neuhuber and Schrodli, 2011).

1.5.1 O Sistema Nervoso Parassimpático

O SNP consiste em quatro nervos cranianos (oculomotor, facial, glossofaríngeo e vago) e os nervos sacrais, S2-S4, que suprem as vísceras pélvicas - bexiga, cólon inferior, reto e colo uterino; estes são os denominados cranianos e sacrais de saídas, respectivamente. De um modo geral, os efeitos da atividade parassimpática são relativamente discretos, limitados aos órgãos do sistema inervado pelo nervo em particular, embora um expressivo número de órgãos seja suprido pelo vago, incluindo o coração, árvore brônquica e

trato gastrointestinal. Os efeitos da estimulação vagal, por conseguinte, são relativamente generalizados. (Waterhouse and Campbel, 2011).

As fibras colinérgicas do nervo oculomotor fazem sinapse no gânglio ciliar e inervam o músculo esfíncter da íris e músculo ciliar, estimulando a constrição da pupila e a acomodação do cristalino, respectivamente; fibras pré-ganglionares parassimpáticas carregadas pelo nervo facial fazem sinapse, tanto no gânglio pterigopalatino como gânglios submandibulares para fornecer fibras secretomotoras para as glândulas submandibular e sublingual, bem como para a glândula lacrimal. As fibras do sistema nervoso parassimpático dos nervos glossofaríngeos fazem sinapse no gânglio ótico e fornecem fibras secretoras para a glândula parótida. O nervo glossofaríngeo também carrega fibras aferentes do corpo carotídeo e do seio carotídeo. O nervo vago fornece fibras para o coração (nós sinoatrial e atrioventricular) e carrega fibras aferentes dos barorreceptores no arco aórtico, assim como um nervo motor para as cordas vocais e fibras sensoriais para traqueia e brônquios. Além disso, o vago fornece o suprimento motor para o trato digestivo até a metade do cólon, incluindo fígado, vesícula biliar e pâncreas. Os nervos vago e glossofaríngeo coordenam o reflexo da deglutição. O SNP controla os processos digestivos e de absorção após a ingestão de alimentos, aumentando a motilidade gastrointestinal e estimulando secreções gastrintestinais, incluindo as da vesícula biliar e pâncreas. Também facilita o parto e funcionamento da bexiga e do reto. Retarda o coração, induz broncoespasmo e estimula a secreção brônquica, aumentando assim a resistência respiratória (Waterhouse and Campbel, 2011).

1.5.2 Neurotransmissores

Os neurotransmissores são diferentes para as duas divisões da SNA. O transmissor ganglionar em ambos os casos é a acetilcolina, mas o principal transmissor liberado pelos nervos simpáticos pós-ganglionares é a noradrenalina, agindo através de receptores adrenérgicos classificados como α , β e dopaminérgicos, exceto para as glândulas sudoríparas e músculos

piloerectores em que as fibras simpáticas são colinérgicas; e o transmissor liberado pelos terminais pós-ganglionares / pós-sinápticos de nervos parassimpáticos é acetilcolina (Waterhouse and Campbel, 2011), embora o ácido γ -aminobutírico (GABA) e a serotonina possam também afetar a transmissão aqui (Wood and Thompson, 2011).

As fibras colinérgicas são muscarínicas ou nicotínicas, dependendo se os receptores têm afinidade pela muscarina ou nicotina. Os receptores nos neurônios pós-ganglionares são nicotínicos, enquanto que os receptores em órgãos-alvos são geralmente muscarínicos. Da mesma forma, existem dois tipos de receptores noradrenérgicos, alfa (α) e beta (β); ambos têm subdivisões - α 1-receptores são encontrados nas terminações nervosas pós-sinápticas, ao passo α 2-receptores são encontrados predominantemente nos terminais pré-sinápticos de fibras adrenérgicas e inibem a descarga adicional de noradrenalina (Waterhouse and Campbel, 2011).

1.5.3 Aferências e eferências autonômicas

Fibras sensoriais de estruturas internas, como as vísceras, músculos e ossos viajam com ambos os nervos simpático e parassimpático para alcançar o SNC, seus corpos celulares encontram-se em qualquer das raízes dorsais ou núcleos de nervos cranianos homólogos.

O olho recebe inervação dos gânglios parassimpáticos ciliar e pterigopalatino e gânglio simpático cervical, bem como axônios sensitivos do trigêmeo. As vias simpática e parassimpática representam o núcleo clássico da regulação neural da homeostase ocular. Os neurônios sensoriais do nervo trigêmeo também estão envolvidos na regulação autonômica ao fornecer o ramo aferente de vários reflexos e exercendo sua função efetora local, peptídeo-mediada (Neuhuber and Schrodli, 2011).

1.6 Anatomia e fisiologia da pupila

Pupila é uma abertura na íris que regula a quantidade de luz que entra no olho. Na íris, existem o músculo circular e o músculo radial que controlam o tamanho da pupila. O primeiro é inervado por fibras parassimpáticas, e o último, por fibras simpáticas. Assim, o diâmetro da pupila é controlado, ao nível da íris, pela atividade equilibrada entre as vias simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo em resposta à luz, mecanismo chamado de reflexo pupilar à luz. Além disso, a função parassimpática está sob inibição tônica noradrenérgica centralmente ao nível do núcleo de Edinger-Westphal, onde a estimulação simpática dos receptores α_2 -adrenérgicos pode reduzir a produção parassimpática, resultando em midríase "pseudoanticolinérgica" (Phillips *et al.*, 2000; Siepmann *et al.*, 2007; Szabadi and Bradshaw 1996, apud Hysek *et al.*, 2012).

O diâmetro da pupila pode ser afetado por dois fatores: as respostas ópticas e flutuações causadas pelo SNA. A resposta óptica do reflexo pupilar compreende luz, que controla o diâmetro da pupila em resposta a níveis de iluminação, e a resposta de acomodação, o que altera a curvatura do cristalino para controlar a profundidade de campo.

A pupila nunca está totalmente em repouso, mas tem pequenas oscilações normais contínuas ($\pm 0,5\text{mm}$). A ativação e inibição dos dois ramos do SNA sobre os músculos da pupila levam a flutuações pupilares espontâneas de pequena amplitude, conhecido como Híppus fisiológico, que pode variar o tamanho pupilar até $0,3\text{mm}$, segundo Periman *et al.* (2003); e há evidências que sugerem que as oscilações sejam especificamente relacionadas com a atividade parassimpática segundo Parnandi e Gutiérrez-Osuna (2013), que demonstraram correlações significativas entre variabilidade da frequência cardíaca e variabilidade Híppus usando métodos de análise espectral.

1.7 Resposta pupilar à luz

A pupila é exclusivamente regulada pelo sistema nervoso autônomo. A estimulação simpática de α -1 adrenérgicos provoca a contração do músculo radial e subsequente midríase. Por outro lado, a estimulação parassimpática provoca a contração do músculo circular e miose. Assim, a mudança do tamanho da pupila em resposta a luz é baseada em um equilíbrio funcional entre a atividade simpática e parassimpática (Figura1).

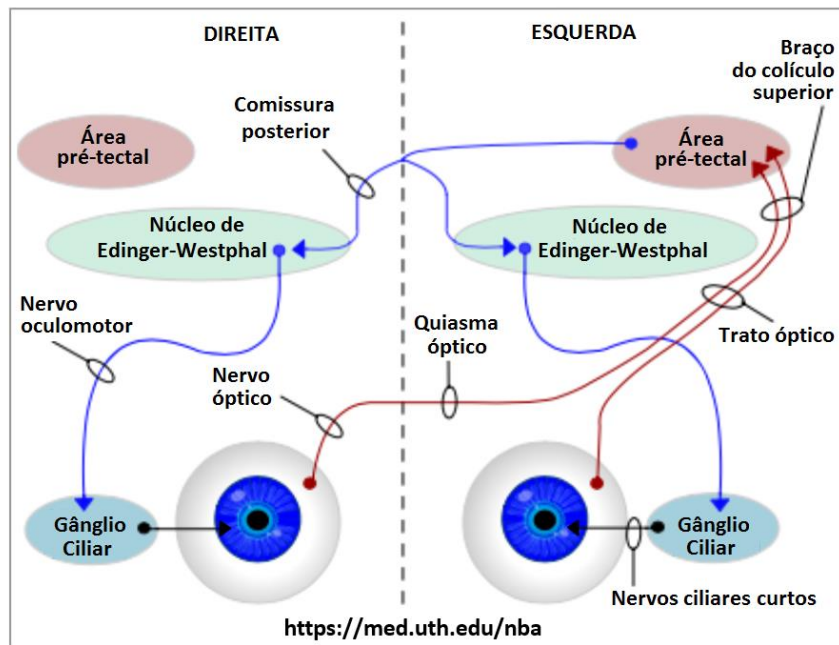


Figura 1 – Inervação autonômica do olho, mostrando o arco reflexo do reflexo pupilar à luz.

No sistema parassimpático, as células ganglionares da retina projetam-se diretamente para o núcleo olivar pretectal (NOP), que por sua vez projetam-se bilateralmente para o núcleo de Edinger-Westphal (EW) (Gamlin, 2006). Neurônios parassimpáticos pré-ganglionares projetam-se do EW para o gânglio ciliar para controlar os músculos da constrição pupilar da íris (Loewenfeld, 1999).

O tamanho da pupila é também controlado pelo músculo dilatador que é inervado por nervos simpáticos do gânglio cervical superior (GCS), o qual é acionado por um circuito originário do hipotálamo, através da medula espinal (Loewenfeld, 1999; Szabadi, 2012).

Por isso, é razoável esperar que as condições generalizadas do sistema nervoso autônomo irão afetar a resposta da pupila ao estímulo da luz.

1.8 A miose na resposta de acomodação

A resposta acomodativa é provocada quando o observador direciona os olhos de um objeto distante (superior a cerca de 9 metros) para um objeto próximo. O estímulo é uma imagem desfocada. A resposta da acomodação é consensual (envolve as ações dos músculos de ambos os olhos) e envolve três ações:

Miose: A constrição da pupila utiliza o efeito de "pin-hole" ou fenda estenopeica e aumenta a profundidade de foco do olho através do bloqueio da luz difundida pela periferia da córnea. Esta constrição ocorre por ação do músculo esfíncter da íris que é inervado pelos axônios parassimpáticos pós-ganglionares (fibras dos nervos ciliares curtos) do gânglio ciliar.

Acomodação do cristalino: aumenta a curvatura do cristalino, o que aumenta a seu poder refrativo (de foco). Os músculos ciliares, inervados por fibras parassimpáticas do nervo oculomotor, são responsáveis pela resposta de acomodação da lente. Eles controlam a tensão na zônula, que está ligada

à cápsula elástica da lente numa extremidade e fixada ao corpo ciliar, no outro extremo.

Convergência acomodativa: Quando o observador muda a visão de um objeto distante para um objeto próximo, os olhos convergem (se dirigem para o lado nasal) para manter a imagem do objeto focada na região foveal de ambos os olhos. Esta ação envolve a contração dos músculos retos mediais dos dois olhos e relaxamento dos músculos retos laterais. O músculo reto medial está inserido na região medial do olho e sua contração dirige o olho para o lado nasal (adução do olho). É innervado por neurônios motores do núcleo e dos nervos oculomotor. Figura 2.

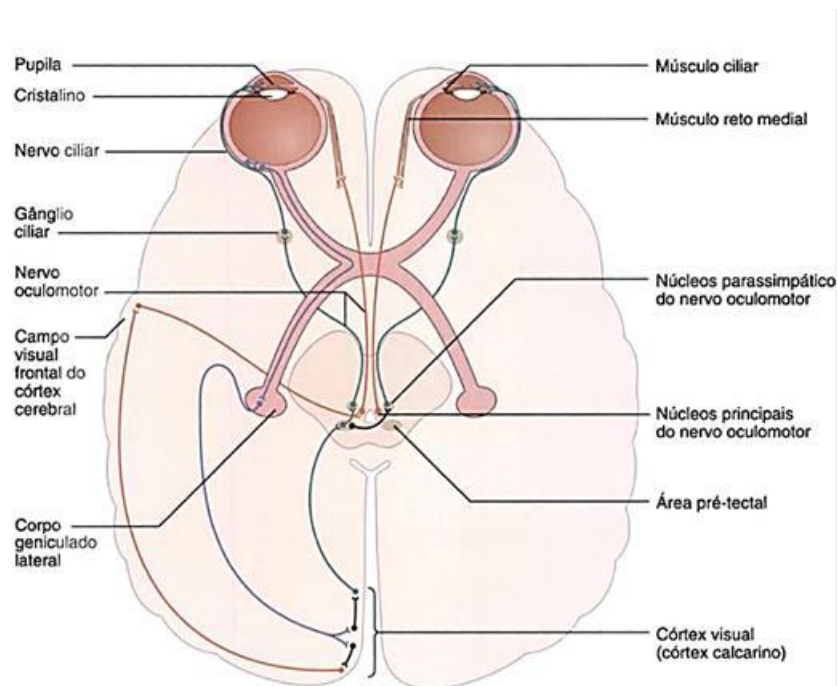


Figura 2 – Resposta acomodativa ocular. Laurie Lundy-Ekman, 2011.

1.9 Resposta pupilar à pilocarpina

A pilocarpina é um alcaloide natural, utilizado como agonista colinérgico muscarínico oftálmico geralmente numa solução aplicada topicamente em concentrações de 0,5% a 10%. A pilocarpina é um parassimpaticomimético que causa miose por ação direta sobre os receptores

do esfíncter da íris e também atua diretamente sobre as células efectoras, portanto, funciona até mesmo em estruturas denervadas. A miose começa em 15 a 30 minutos e dura quatro a oito horas. Ela é hidrolisada na sinapse pela colinesterase. Duplica os efeitos muscarínicos de acetilcolina (o neurotransmissor endógeno), porque é capaz de ocupar os receptores muscarínicos presentes na junção dos nervos parassimpáticos pós-ganglionares e os seus órgãos efetores. A pilocarpina não imita os efeitos nicotínicos da acetilcolina; portanto, não tem efeito sobre os músculos estriados. Devido à sua ação muscarínica, irá estimular os músculos lisos e glândulas secretoras (Zimmerman, 1981).

A resposta da pupila a testes farmacológicos é útil na avaliação da função parassimpática da pupila. E a constrição da pupila em resposta a agentes colinérgicos diluídos, como a pilocarpina, reflete hipersensibilidade à deservação decorrente da agressão ao parassimpático pós-ganglionar, na qual a pupila contrai em resposta a pilocarpina a 0,125% (Kwon and Kim, 2009).

1.10 Deservação parassimpática

Hipersensibilidade do esfíncter da íris em resposta aos agentes parassimpatomiméticos diluídos se tornou uma marca de diagnóstico nos distúrbios pós-ganglionares (intraorbitários) do nervo oculomotor, porém as lesões pré-ganglionares ciliares também podem induzir a esta condição. A pupila tônica, que exibe hipersensibilidade de deservação pós-ganglionar parassimpática, contrai em resposta a pilocarpina 0,125%. A hipersensibilidade de deservação parassimpática também foi demonstrada em doentes diabéticos (Cahill and De Jesus, 2001).

Várias teorias têm sido propostas para explicar a hipersensibilidade do esfíncter da íris a drogas colinérgicas em doenças pré-ganglionares do oculomotor, mas o mecanismo permanece incompletamente compreendido (Jacobson, 1990).

Respostas da pupila a testes farmacológicos são úteis na avaliação da função parassimpática demonstrando constrição pupilar com agentes colinérgicos diluídos como a pilocarpina, refletindo hipersensibilidade de deservação secundária a danos pós-ganglionares parassimpáticos idênticos a pupila tônica. A pupilometria estática infravermelha em pacientes e grupo comparativo pode avaliar o tamanho médio da pupila e detectar a hipersensibilidade pupilar de deservação parassimpática pela porcentagem média de constrição pupilar a pilocarpina 0,125%.

Relatos recentes têm demonstrado que a hipersensibilidade de deservação pupilar pode ocorrer com lesões pré-ganglionares e pós-ganglionares da via parassimpática. Estas observações sugerem que um mecanismo de hipersensibilidade colinérgica em alguns casos crônicos de doenças pré-ganglionares do nervo oculomotor pode ser por degeneração das fibras pós-ganglionares transsinápticas (Jacobson, 1990).

O grau de hipersensibilidade colinérgica do esfíncter da íris parece ser semelhante independentemente do fato de a lesão ao longo do percurso parassimpático do nervo oculomotor ser pré-ganglionar ou pós-ganglionar (Jacobson and Vierkant, 1998).

A hipótese para a fisiopatologia da síndrome da pupila tônica (Pupila de Adie) foi reexaminada em relação à hipersensibilidade de deservação do músculo liso innervado pelo colinérgico por Wirtschafter *et al.*, (1978). Os autores postularam que a liberação local de acetilcolina (ACh) a partir da junção neuromuscular do músculo ciliar difunde-se através do humor aquoso aos locais do receptor no músculo do esfíncter da íris denervado e hipersensível.

Coppeto *et al.* (1985) postularam que as pupilas tônicas que se seguem a dano pré-ganglionar do nervo oculomotor poderia resultar tanto de degeneração transsináptica com regeneração aberrante de fibras pós-ganglionares, ou de regeneração aberrante de fibras pré-ganglionares para o gânglio ciliar. Estas observações sugerem que a degeneração das fibras pós-

ganglionares transsinápticas, seguida por hipersensibilidade de deservação colinérgica do esfíncter da íris, pode ser um mecanismo adicional para hipersensibilidade parassimpatomimética após alguns casos de paralisias pré-ganglionares de longa data do oculomotor.

1.11 Pressão intraocular

A pressão intraocular é regulada principalmente pelo equilíbrio da produção e drenagem de humor aquoso. Regulação autonômica dos vasos sanguíneos e epitélio do corpo ciliar é importante determinante da produção do humor aquoso; regulação autonômica da malha trabecular e vasos sanguíneos episclerais é determinante significativo da drenagem do humor aquoso. Estes tecidos são todos inervados por fibras do gânglio cervical superior (adrenérgicas) e pterigopalatino (colinérgicas) (McDougal and Gamlin, 2015). A dinâmica do humor aquoso é altamente controlada pelo sistema nervoso autônomo, o simpático principalmente, regulando a sua produção e parassimpático controlando a drenagem. Parassimpatomiméticos, antagonistas adrenérgicos, mas, eventualmente, agonistas adrenérgicos são comumente usados para a redução da pressão intraocular (Mediero *et al.*, 2009).

As fibras parassimpáticas que modulam a produção do humor aquoso no corpo ciliar têm origem no núcleo do nervo facial com passagem no gânglio pterigopalatino, terminando nas artérias do globo ocular, o que foi confirmado por microscopia eletrônica. Interrupção cirúrgica da via parassimpática do nervo facial induz a uma redução da pressão intraocular (Ruskell, 1970).

Ambos os ramos simpático e parassimpático estão, portanto, disponíveis para efetuar um controle vasomotor das artérias ciliares e, portanto, o fluxo sanguíneo para o corpo ciliar. Presumivelmente, o simpático medeia a vasoconstrição e o parassimpático a vasodilatação intraocular.

Ruskell, 1970 afirma que em experimentos com macacos, após neurectomia do nervo petroso maior (que envia fibras parassimpáticas pré-ganglionares provenientes do nervo facial (núcleo lacrimal na ponte) ao gânglio pterigopalatino, ou danos ao próprio gânglio pterigopalatino ocorre queda da pressão intraocular).

A coroide modula diretamente a pressão intraocular (PIO) através do controle vasomotor do fluxo sanguíneo e indiretamente através do fluxo uveoscleral. Nervos parassimpáticos derivados do gânglio pterigopalatino, formam um plexo em torno dos vasos da coroide e causam um aumento no fluxo de sangue pela vasodilatação. Estas fibras terminam também em células do músculo liso não vascular e modulam o seu tônus. Além disso, a coroide recebe inervação do gânglio ciliar, através do nervo oculomotor que termina nos vasos sanguíneos e no músculo liso não vascular. A inervação simpática se origina no gânglio cervical superior ipsilateral, sua estimulação provoca vasoconstrição coroidal, principalmente através da ativação dos receptores adrenérgicos α_1 localizados nas células do músculo liso dos vasos. Além da inervação autonômica, a coroide recebe também fibras sensoriais do gânglio trigeminal via nervo oftálmico que exerce uma influência vasodilatadora no seu fluxo sanguíneo (Sander *et al.*, 2014).

É bem sabido que a adrenalina e noradrenalina regulam a resistência à malha trabecular e a parede interna do canal de Schlemm, responsáveis pela drenagem do humor aquoso. As descobertas de mecanorreceptores sensíveis ao estiramento mecânico no esporão escleral que podem ter funções barorreceptores-like (Tamm, 1994), e também a descoberta de uma possível via aferente via nervos ciliares respondem à mudança na PIO (Belmont, 1971) levantam a possibilidade da existência de um arco reflexo barorreceptor, semelhantes ao que é classicamente encontrado no coração.

1.12 Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo através da análise da pupila

A literatura recente suporta que a pupilometria é uma ferramenta não invasiva simples para estudar o SNA (Bremner, 2009). O diâmetro da pupila significativamente correlaciona com a variabilidade da frequência cardíaca (Bär *et al.*, 2009) e apresenta-se útil na avaliação da desregulação do SNA em condições clínicas em que ele está envolvido (Keivanidou *et al.*, 2010; Patwari *et al.*, 2012; Jain *et al.*, 2011; Bär *et al.*, 2008; Pittasch *et al.*, 2002; Dütsch *et al.*, 2004).

A resposta do diâmetro pupilar a um estímulo de luz pode fornecer um meio indireto para avaliar a integridade das vias neuronais autonômicas que controlam o tamanho da pupila considerando uma via aferente preservada. O tamanho da pupila, forma e reatividade à luz têm sido utilizados como indicadores da função neurológica em pacientes com lesões cerebrais, particularmente em pacientes em coma (Ferrai *et al.*, 2010).

Além disso, a dilatação da pupila tem sido associada a vários processos cognitivos, referidas como respostas da pupila relacionadas à cognição. Durante a última década, um crescente número de pesquisas tem usado o tamanho da pupila para investigar vários processos cognitivos, demonstrando correlações entre tamanho da pupila e aspectos da cognição, como detecção de alvo, percepção, aprendizagem, memória e tomada de decisão (Wang and Munoz, 2015).

Em pacientes com outras causas de deservação parassimpática extensa, tais como *Diabetes mellitus* (Datta *et al.*, 2005) e uremia (Idiaquez *et al.*, 1988) ocorre deservação colinérgica da íris.

Segundo Cahill *et al.*, 2001, a medida do diâmetro da pupila é um indicador útil da função autonômica em pacientes diabéticos e seus resultados demonstram que a hipersensibilidade de deservação da pupila à pilocarpina diluída também é um bom parâmetro de disfunção autonômica precoce.

Bär *et al.*, 2005 sustentam que a medida das alterações do diâmetro pupilar é um meio sensível e confiável de avaliação da função autonômica.

A pupila é frequentemente afetada em pacientes com neuropatias autonômicas generalizadas (Bremner and Smith, 2006).

Os dispositivos atuais para determinar diâmetros da pupila escotópica são baseados na tecnologia de infravermelho, porque a pupila adaptada ao escuro pode ser medida sob condição de baixa luminosidade.

2 JUSTIFICATIVA

A doença de Chagas apresenta importância médica, visto que cerca de 30–40% dos pacientes infectados, segundo a OMS, irão apresentar manifestações cardíacas ou gastrointestinais muitos anos após o início da infecção. Embora os distúrbios do trato digestivo possam ser um problema grave em indivíduos cronicamente infectados, cardiomiopatia grave e arritmias constituem a marca registrada da fase crônica e a causa mais comum de morte (Rassi *et al.*, 2010). Além disso, esta forma clínica representa um importante encargo social em termos de horas de trabalho perdidas e custos hospitalares.

Embora a maioria dos pacientes permaneça na forma indeterminada assintomática por toda vida, estima-se que, todos os anos, 2,5% dos indivíduos infectados evoluem da forma indeterminada para as formas clínicas (Pinto Dias, 1989).

Uma das consequências da doença de Chagas é a disfunção autonômica. A neuropatia autonômica é uma das alterações de importância clínica devido às potenciais complicações cardiovascular e gastrointestinal. Postula-se que a disautonomia cardíaca, um achado típico na doença de Chagas, possa estar relacionada com a patogênese e risco de arritmias ventriculares (Junqueira, 2012; Machado *et al.*, 1987). A detecção precoce da neuropatia autonômica na doença de Chagas é importante, pois é muitas vezes assintomática em seus estágios iniciais.

Apesar de seu impacto negativo significativo na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes, há pouca informação disponível sobre a neuropatia autonômica na doença de Chagas. A identificação precoce desses indivíduos de alto risco é importante, uma vez que permitirá implantar estratégias para melhorar os resultados do tratamento a longo prazo, o que é

necessário para enfrentar esta doença negligenciada, e suas complicações neurológicas muitas vezes não reconhecidas.

Por conseguinte, o desenvolvimento de novas abordagens para a identificação oportuna da neuropatia autonômica parassimpática, isto é, antes do aparecimento dos sintomas, é desejado, pois pode promover intervenções diagnósticas e terapêuticas em tempo hábil, antes que ocorra o desenvolvimento de sintomas.

Vários testes não invasivos estão disponíveis para avaliar a disfunção autonômica global ou regional, mas a maioria das avaliações da função colinérgica parassimpática depende da análise de mudanças mediadas por barorreflexo na frequência cardíaca (Ravitz, 1997 *apud* Muppidi *et al.*, 2013).

Embora existam diversos testes convencionais disponíveis para avaliar a função autonômica, eles exigem equipamentos específicos e pessoal bem treinado, além de consumir muito tempo em sua realização (Vinik *et al.*, 2003).

Além disso, estes testes normalmente exigem participação ativa e comprometimento do paciente, levando a sua utilização em uma minoria de indivíduos, principalmente aqueles com neuropatia autonômica avançada que já apresentam sintomas.

A mudança no diâmetro da pupila em resposta a um breve estímulo de luz (reflexo de luz fásico) é predominantemente mediada pelo sistema parassimpático. Por conseguinte, é razoável esperar que as condições generalizadas do sistema nervoso autônomo vão afetar a resposta da pupila à luz (Bremner and Smith, 2006).

Neste contexto, uma abordagem simples e de baixo custo para rastrear grande número de indivíduos com neuropatia autonômica na doença de Chagas seria valiosa para minimizar o fardo social e econômico causado por esta complicação, especialmente para indivíduos com risco mais elevado e aqueles com neuropatia não diagnosticada. Há necessidade de identificar

marcadores simples que possam ser utilizados no diagnóstico de neuropatia autonômica e prever eventos adversos, especialmente as complicações e hospitalização.

O SNA pode ser avaliado pela medida do tamanho da pupila (pupilometria). Como a resposta de constrição pupilar é controlada pelo SNA parassimpático, mudanças na resposta pupilar à luz ambiente (reflexo pupilar à luz), pode fornecer um meio indireto para avaliação da integridade das vias neuronais que controlam o tamanho da pupila (Meeker *et al.*, 2005) e uma indicação precoce de neuropatia sistêmica. A análise dinâmica de pupilas (pupilometria dinâmica), cujo resultado pode ser quantificado, tem o potencial para apoiar tal abordagem de triagem. A pupilometria é uma técnica simples, não invasiva e não requer habilidades específicas de investigadores que fornece dados valiosos sobre o equilíbrio de ambos os ramos do sistema nervoso autônomo (Piha and Halonen, 1994; Capao *et al.*, 2003; Gavriyski, 1995). A amplitude de constrição absoluta (ACA), e amplitude de constrição relativa (ACR) são consideradas medidas exclusivamente parassimpáticas (Muppidi *et al.*, 2013).

Pupilometria dinâmica tem sido proposta como uma ferramenta simples para investigar se as anormalidades pupilares poderiam espelhar outras funções autonômicas sistêmicas, como bem relatou Muppidi (2013) ao considerar que os índices da função pupilomotora significativamente diferem entre pacientes com moderada a severa falência autonômica e controles saudáveis.

Conforme postularam Fotiou *et al.*, 2008, em estudos relacionados ao *Diabetes mellitus*, a pupilometria é um método de pesquisa não invasivo e rápido para a disfunção autonômica que não exige perícia técnica e tem o potencial para auxiliar a triagem para a disfunção cardíaca autonômica. Permanece incerto se a mudança no diâmetro pupilar nos pacientes chagásicos teria o mesmo potencial.

Diante do exposto, aventamos a hipótese de que a medida do tamanho da pupila poderia contribuir para avaliar uma possível disfunção autonômica na doença de Chagas crônica e demonstrar neuropatia subclínica autonômica.

A literatura científica é escassa no que diz respeito ao uso desta ferramenta, a pupilometria, na avaliação de pacientes chagásicos. Ao contrário do *Diabetes mellitus*, não há muitos estudos do envolvimento pupilar nestes pacientes.

Esta pesquisa procura preencher essa lacuna. Neste estudo, serão apresentados os resultados de uma investigação da resposta pupilar à luz em indivíduos saudáveis e chagásicos com ou sem evidência clínica de disfunção cardíaca ou digestiva.

Além disso, nesta pesquisa alterações na pressão intraocular serão avaliadas, como um complemento para o trabalho de Joos *et al.* (1998) que argumentam que suas observações suportam a hipótese de que o sistema nervoso autônomo influencia a pressão intraocular, quer direta ou indiretamente através de alterações na pressão sanguínea.

Investigar-se-á, através do estudo do diâmetro pupilar e da pressão intraocular, se pacientes chagásicos apresentam resultados significativamente diferentes dos não chagásicos e se essas medidas diferem também entre os olhos do mesmo paciente. A relevância prática encontra-se no fato de que, se as diferenças forem sustentadas, poderemos futuramente utilizar a pupilometria como um meio auxiliar para a detecção oportuna da disfunção autonômica na doença de Chagas.

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

- a. Avaliar as variáveis pupilométricas nos pacientes chagásicos e grupo comparativo.
- b. Obter informações sobre a pressão intraocular em pacientes chagásicos.
- c. Investigar alterações pupilares e na pressão intraocular dos olhos de pacientes com doença de Chagas que possam sugerir alterações no sistema nervoso autônomo ocular.

3.2 Específicos

- a. Determinar a prevalência de anisocoria em pacientes com doença de Chagas e comparar com os participantes do grupo comparativo.
- b. Comparar as características pupilares estáticas e dinâmicas entre os pacientes com doença de Chagas e os participantes sem a doença.
- c. Comparar as características pupilares estáticas e dinâmicas entre olho direito e esquerdo nos pacientes com doença de Chagas e participantes sem a doença.
- d. Investigar a relação entre os resultados dos testes pupilares com o tempo de diagnóstico da doença de Chagas e a realização ou não do tratamento específico.
- e. Comparar a medida da pressão intraocular em pacientes com doença de Chagas com a dos pacientes sem a doença.

- f. Realizar o teste de pilocarpina 0,125% para triagem de hipersensibilidade de deservação parassimpática em pacientes chagásicos.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo transversal comparativo em pacientes ambulatoriais com doença de Chagas crônica e participantes sem a doença. Foram selecionados 80 pacientes com a doença de Chagas conhecidos sorologicamente positivos e 76 voluntários sem a doença. Estudo comparativo de prevalência de alterações pupilares e pressão intraocular entre os 02 grupos.

4.2 Local em que os exames oculares foram realizados:

Ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário de Brasília.

4.3 Duração da pesquisa

Dezembro de 2015 a março de 2016.

4.4 Definição clínica dos participantes

Foram constituídos 02 grupos, sendo 80 pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas recrutados entre os pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Brasília e 76 voluntários soronegativos convidados entre amigos, funcionários do HUB e da Universidade de Brasília para compor o grupo comparativo. Constituiu-se a amostra por meio da técnica de amostragem por conveniência. Os exames sorológicos foram realizados pelos métodos de elisa por quimioluminescência, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado antes da participação e a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob o número 1.301.193.

4.5 Amostra

4.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

Estimou-se que para uma amostra com 63 pacientes em cada grupo (chagásicos e não chagásicos), o estudo teria um poder de 80% para detectar uma diferença clinicamente importante entre os grupos sobre a amplitude do diâmetro pupilar (Diâmetro escotópico – Diâmetro fotópico), assumindo uma diferença média entre os grupos de 0,42mm, com um desvio-padrão ponderado de 0,85mm (com base em dados preliminares obtidos de uma amostra piloto), ao nível de significância de 5%.

4.6 Critérios de inclusão

Todos os pacientes eram maiores de 18 anos e menores de 70 anos. Foram contactados os pacientes que tinham duas sorologias positivas para doença de Chagas, realizadas por metodologias diferentes ou um exame de xenodiagnóstico positivo, do serviço de doenças infecciosas do HUB.

Grupo comparativo: Foram recrutados indivíduos saudáveis voluntários maiores de 18 anos e menores de 70 anos que tinham pelo menos 01 sorologia negativa para doença de Chagas.

4.7 Critérios de exclusão

No momento do exame, nenhum participante estava recebendo tratamento medicamentoso, sistêmico ou tópico, susceptível de interferir com o diâmetro e reatividade pupilar ou pressão intraocular, como hioscina,

metadona, inalantes respiratórios com propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicos, bloqueadores dos receptores α -adrenérgicos da próstata, antidepressivos tricíclicos ou antipsicóticos.

Pacientes com doença ou situação que possa causar alterações no diâmetro e reatividade pupilar ou na pressão intraocular, incluindo alcoolismo crônico, acidente vascular cerebral, *diabetes mellitus*, gravidez, uremia, hanseníase, esclerose múltipla, neoplasias malignas, uveítes, glaucoma, paralisia do nervo oculomotor, além de trauma ocular ou cirurgia intraocular foram excluídos.

Os participantes foram solicitados a abster-se de ingestão de cafeína ou outros estimulantes dentro de um período de 12 horas antes do teste.

Foram coletados dados como acuidade visual informada e uso atual de medicações oculares tópicas (tentativa de identificar possível doença ocular) e uso prévio de medicação específica contra *T. cruzi*.

4.8 Avaliação laboratorial e exames complementares

Duas sorologias para doença de Chagas, realizadas com métodos diferentes, com resultado positivo para todos os pacientes, ou um xenodiagnóstico positivo. Pelo menos uma sorologia para doença de Chagas, com resultado negativo para os participantes do grupo comparativo.

4.9 Variáveis a investigar

1. Características dos pacientes: idade, sexo, forma clínica da doença de Chagas, tempo de diagnóstico e uso de medicação específica anti-*Trypanosoma cruzi*.

2. Características da pupila de ambos os olhos dos pacientes e participantes do grupo comparativo: presença de anisocoria, diâmetro pupilar em condições escotópicas e fotópicas.

Foram calculados índices da fase de constrição do reflexo pupilar, na tentativa para representar quantitativamente a função pupilar parassimpática:

- Diâmetro basal da pupila (DBP) é o diâmetro da pupila em midríase máxima no escuro, ou seja, o diâmetro escotópico da pupila expresso em milímetros (mm).
- Amplitude de constrição absoluta (ACA) é a magnitude da constrição pupilar: a diferença entre a DBP e o diâmetro mínimo da pupila durante a miose máxima, após o estímulo luminoso, ou diâmetro fotópico, expressa em mm.
- Amplitude de constrição relativa (ACR) é a razão entre ACA e o DBP, (ACA/DBP) expressa em percentagem.
- Reação pupilar à pilocarpina diluída a 0,125% (teste de hipersensibilidade à pilocarpina).
- 3. Pressão intraocular (PIO) em ambos os olhos de todos os pacientes e grupo comparativo.

O exame foi realizado em 04 fases. Cada paciente foi examinado em um único dia.

4.9.1 Fase 1: Medida do diâmetro pupilar

As medidas foram feitas no diâmetro horizontal, utilizando-se o pupilômetro portátil Colvard® (Oasis Medical, Inc.), com iluminação ambiente padronizada, confirmada com um luxímetro (mod. LX 1010B, HDE®).

Primeiro foram feitas as medidas em condições escotópicas, 02 minutos depois de apagada a luz da sala e com iluminação ambiente difusa \leq 1 lux, para adaptação retiniana preliminar ao escuro. Com o participante sentado na cadeira do consultório, sem lentes corretivas, foi continuamente orientado a fixar no ponto vermelho do monitor de optotipos, de 0,5mm de diâmetro, localizado no final da sala, cerca de 6 metros de distância, para

evitar miose de acomodação. O procedimento foi repetido para a medida do diâmetro da pupila contralateral.

A seguir, a luz da sala foi novamente acesa e as pupilas estimuladas por menos de 10 segundos, com uma fonte de luz estável, cerca de 30 cm do olho examinado para induzir a constrição e realizar-se a medida do diâmetro pupilar em condições fotópicas. Para este efeito, utilizou-se uma lanterna, de 180 cd/m^2 ¹ de luminância (Maglite® 4D LED).

O olho direito foi sempre testado primeiro e todas as medições foram realizadas na mesma sala, utilizando-se sempre os mesmos equipamentos, pela mesma examinadora, após treinamento para a correta utilização do aparelho e diminuição do erro de aferição.

4.9.2 Fase 2: Avaliação da pupila

A análise da pupila foi feita através de biomicroscopia com lâmpada de fenda (*Haag Streit®*), quando foram avaliados os reflexos fotomotor, consensual e de acomodação, além de anormalidades que poderiam sugerir doença ocular prévia.

4.9.3 Fase 3: Medida da pressão intraocular

Após anestesia tópica com proximetacaína 0,5% (anestalcon®) e instilação de uma gota de fluoresceína 0,25% nos olhos, a PIO foi medida no olho direito e, em seguida, no esquerdo com um tonômetro de aplanção de Goldmann (Applanation Tonometer AT 900®® Haag-Streit®) acoplado à lâmpada de fenda, no mesmo período do dia (matutino). Figura 3.

¹ Candelas por metro quadrado

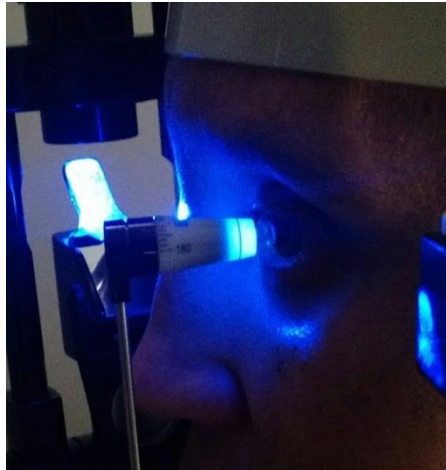


Figura 3 - Tonômetro de aplanção de Goldmann - Foto da autora

4.9.4 Fase 4: Avaliação da reatividade pupilar à pilocarpina a 0,125%

O teste de hipersensibilidade à pilocarpina foi realizado através da aplicação de 01 gota de pilocarpina a 0,125% em ambos os olhos, 02 vezes, com intervalo de 05 minutos entre elas. A pilocarpina a 0,125% foi preparada através da diluição de uma parte de pilocarpina a 1%, disponível comercialmente, com sete partes de solução fisiológica, seguindo os rigorosos critérios de assepsia e anti-sepsia necessários para evitar a contaminação. O diâmetro da pupila foi medido após 20 minutos da aplicação da última gota. Foi calculada a variação percentual do diâmetro pupilar em relação à midríase máxima encontrada na fase 1. O teste de pilocarpina 0,125% foi realizado tanto no grupo chagásico como no controle. Assumindo-se que os participantes do grupo comparativo não possuem hipersensibilidade à pilocarpina 0,125%, esta foi pesquisada apenas nos chagásicos. Para tal utilizou-se como referência a amplitude de constrição relativa (ACR) obtida no grupo controle. Definiu-se hipersensibilidade, uma mudança no diâmetro pupilar (ACR) no chagásico, excedendo o valor médio do grupo sem Chagas mais dois desvios-padrão (SD) (hipersensibilidade no paciente chagásico = $ACR \geq ACR \text{ no grupo comparativo} + 2 \text{ desvios-padrão}$), conforme Yamashita *et al*, 2010.

A amplitude de constrição relativa (ACR) no grupo comparativo após a pilocarpina:

$$= \frac{\text{diâmetro pupilar escotópico} - \text{diâmetro pupila após pilocarpina}}{\text{diâmetro pupilar escotópico}} \times 100\%$$

4.10 Ambiente de realização das medidas

Consultório oftalmológico, cujas janelas são impermeáveis à luz. Para a pupilometria em condições escotópicas, as luzes foram apagadas, a porta do consultório parcialmente aberta para entrada de luz apenas o suficiente para o ambiente permanecer com luminância \leq a 1 lux, e o interior recebendo apenas a luz indireta do corredor. O ponto de luz vermelha do monitor do projetor de optotipos, situado a 6 metros da cadeira do paciente, foi usado como ponto de fixação e não influenciou na luminância da sala (figura 4). A temperatura na sala foi mantida a 20°C.



Figura 4 – Ponto para fixação à distância. Foto da autora

4.10.1 A intensidade de iluminação: iluminância

O tamanho da pupila é altamente sensível à intensidade da luz ambiente. Como resultado, as variáveis derivadas do diâmetro da pupila devem ser medidas em condições de iluminação controlada. A Iluminação do ambiente de \leq 1 lux para adaptação ao escuro e medida do diâmetro pupilar em condições escotópicas foi monitorizada com um luxímetro digital (figura 5) (modelo DM LX 1010B HDE®), colocado próximo à cadeira do participante.



Figura 5 – Luxímetro. Foto da autora

4.10.2 O estímulo luminoso

Para a estimulação pupilar e medida em condições fotópicas, um breve estímulo de luz padrão com uma intensidade suficiente para produzir o maior reflexo possível para cada paciente (calibrado para intensidade e respeitando as normas de segurança para a radiação aplicada diretamente sobre o olho humano, de acordo com a Comissão internacional de proteção contra radiações não-ionizantes (ICNIRP, 2005) foi apresentado a cada olho separadamente usando uma lanterna de diodo emissor de luz branca de cerca de 180 cd/m^2 (Maglite® 4D LED).

4.11 O Pupilômetro

O pupilômetro monocular de Colvard® (Oasis Medical, Glendora, Calif), figura 6, utiliza a amplificação de luz e baixos níveis de energia luminosa no dispositivo estimulam um foto cátodo, resultando na excitação de elétrons que atingem uma tela de fósforo, intensificando a imagem. As lentes no instrumento permitem o foco da íris e uma imagem fosforescente é vista através da ocular, quando se pressiona o botão de amplificação de luz. A

² Candelas por metro quadrado

retícula no dispositivo sobrepõe uma régua milimetrada acoplada internamente, sobre a imagem da íris, numa escala de 0,5mm no interior (figura 7) e o diâmetro da pupila pode ser quantificado, fazendo-se o arredondamento para 0,5mm mais próximo. Enquanto o botão “*ON / OFF*” estiver pressionado, a imagem de realce será mantida.

O olho testado fica ocluído por uma vedação de borracha, em contato com a região periorbitária, eliminando a entrada de luz e controlando a distancia do olho ao aparelho. O examinador procura as margens nasais e temporais da pupila e anota o valor. A imagem e a medida o diâmetro da pupila ocorrem em tempo real.



Figura 6 – pupilômetro. Foto da autora

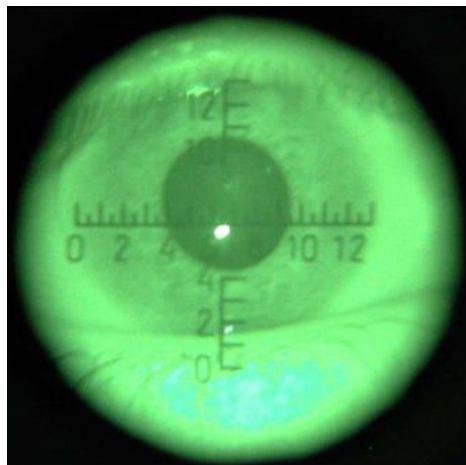


Figura 7 – Visão interna do pupilômetro. Bradley *et al.*, 2005

4.12 Análise Estatística

As análises dos dados incluíram estatísticas descritivas (cálculo de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas e distribuições de frequência para variáveis qualitativas).

Com o objetivo de verificar se os valores médios de medidas oculares diferem entre pacientes chagásicos e não chagásicos e se diferem entre o direito ou esquerdo (lateralidade), empregaram-se modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas ajustados para idade, com os indivíduos aninhados dentro dos dois grupos (chagásico e não chagásico) e a lateralidade do olho (direito e esquerdo) como fator de medidas repetidas.

As porcentagens de prevalência de anisocoria entre os grupos foram comparadas utilizando-se o teste de chi-quadrado de Pearson.

Os valores médios das medidas pupilares foram comparados entre os que fizeram tratamento específico pelo teste t de student e entre as formas clínicas da doença de Chagas crônica utilizando-se modelos de análise de variância (ANOVA) a uma variável.

Considerou-se significativo $p < 0,05$. Para a análise dos dados foi empregado o programa SAS 9.4

5 RESULTADOS

No total, 160 olhos de 80 pacientes com doença de Chagas (51 M / 29 F) e 152 olhos de 76 (54 M / 22 F) participantes sem a doença foram avaliados neste estudo. No grupo controle a média de idade foi igual $45,84 \pm 11,84$ anos (18 a 69 anos) e no grupo chagásico igual a $46,05 \pm 9,48$ anos (18 a 69 anos), não apresentando diferença significativa ($p = 0,90$; teste t de Student). O tempo médio do diagnóstico até a data deste exame foi de 13 anos (1 a 45 anos). A maioria dos pacientes com Chagas realizou exame de triagem com o método de elisa por quimioluminescência e confirmatório com imunofluorescência indireta. Entre os pacientes chagásicos, 41 (51,25%) não receberam tratamento específico, 22 (27,5%) receberam o tratamento completo (benznidazol 05 mg/kg/dia por 60 dias) e 17 (21,25%) receberam o tratamento incompleto. Os pacientes tratados com medicação específica receberam benznidazol, exceto um que recebeu nifurtimox. As características dos pacientes e dos participantes do grupo comparativo incluídos neste estudo estão resumidos na tabela 1.

Tabela1 – Características dos pacientes e grupo comparativo

Características	Com doença de Chagas n= 80	Sem doença de Chagas n= 76	P-valor
Sexo			
Masculino n (%)	29 (36)	22 (29)	0,33
Feminino n (%)	51 (64)	54 (71)	
Idade (anos)			
Média (SD)	46,05 (9,48)	45,84 (11,84)	0,93
Mediana	45	46	
Mínima	18	18	
Máxima	69	69	
Tempo de diagnóstico (anos)			
Média (SD)	13 (11)	-	
Mínima	< 1	-	
Máxima	45	-	
Tratamento específico n (%)			
Completo	22 (27,50)		
Incompleto	17 (21,25)		
Sem tratamento	41 (51,25)		

SD = desvio-padrão

O exame biomicroscópico não revelou alterações pupilares e os reflexos pupilares estavam preservados em todos os participantes. Portanto, nenhum caso de pupila tônica que sugerisse pupila de Adie.

Para a análise estatística, as medidas pupilares foram ajustadas para a idade, visto que este é o único fator realmente importante a influenciar o tamanho da pupila, em condições de normalidade.

A prevalência de anisocoria em pacientes com doença de Chagas (27,5%) foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que em pacientes não chagásicos (1,32%) Gráfico 1.

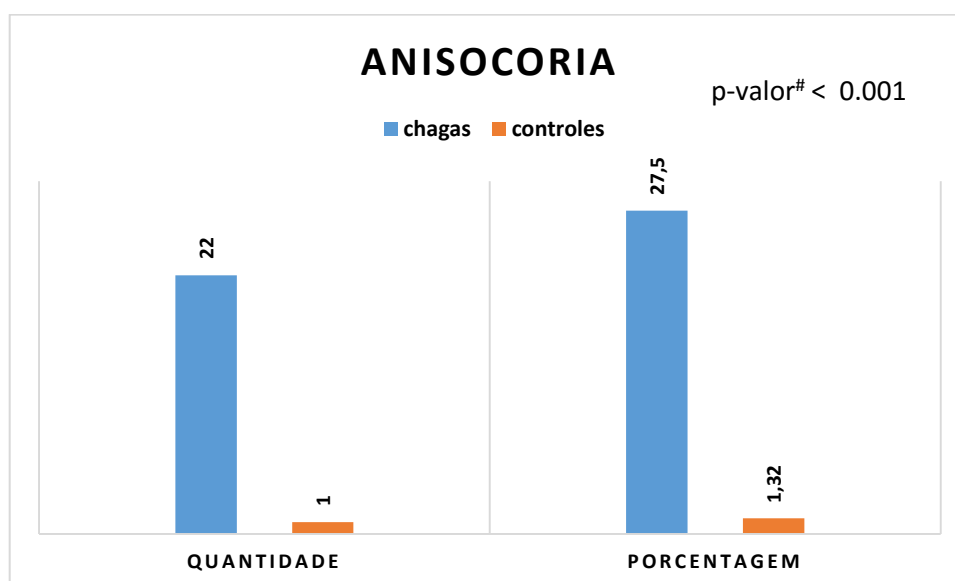


Gráfico 1 – Prevalência de anisocoria no grupo chagásico e grupo comparativo

chi-quadrado de Pearson.

Os valores médios das medidas pupilares expressas em milímetros (mm) dos pacientes que receberam ou não tratamento específico para doença de Chagas encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Média das medidas pupilares dos pacientes chagásicos que receberam tratamento anti-*T. cruzi* por 60 dias ou não

Variável	Tratamento com benznidazol [#]		P-valor [*]
	Sim (n = 22)	Não (n = 41)	
ACR (%)	48,29 ± 10,71	50,02 ± 7,20	0,50
ACA (mm)	2,89 ± 0,76	2,98 ± 0,66	0,62
ESCO (mm)	5,92 ± 0,87	5,91 ± 0,85	0,95
FOTO (mm)	3,03 ± 0,77	2,93 ± 0,50	0,52

média ± desvio padrão. * teste t de Student.

ACR = amplitude de constrição relativa; ACA = amplitude de constrição absoluta; ESCO = diâmetro escotópico; FOTO = diâmetro fotópico.

Os valores médios dos diâmetros pupilares não diferiram significativamente entre os tratados por 60 dias e os não tratados.

O valor médio em milímetros do diâmetro pupilar escotópico foi significativamente menor em pacientes chagásicos do que em pacientes não

chagásicos, independente da lateralidade do olho, isto é, se a medida foi no olho direito ou no esquerdo ($p < 0,01$). Por outro lado, a lateralidade, não alterou significativamente os valores médios da pupila escotópica independentemente de o paciente ser chagásico ou não ($p = 0,71$). Tabela 3.

Tabela 3 – Medidas dos diâmetros pupilares escotópicos (mm) dos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo

Variável	DIÂMETRO PUPILAR ESCOTÓPICO (mm)			
	Média	Erro padrão	P-valor *	Interação
Chagas	5,89	0,09	< 0.01	0,85
Sem Chagas	6,39	0,09		
Olho direito	6,13	0,07	0,71	
Olho esquerdo	6,15	0,07		

* p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas.

O valor médio em milímetros do diâmetro pupilar fotópico foi significativamente menor em pacientes chagásicos do que em não chagásicos independente da lateralidade do olho, isto é, se a medida foi no olho direito ou esquerdo ($p = 0,02$). De outra maneira, a lateralidade do olho não alterou significativamente os valores médios das medidas fotópicas, independentemente de o paciente ser chagásico ou não ($p = 0,95$). Tabela 4.

Tabela 4 – Média dos diâmetros pupilares fotópicos em mm nos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo

Variável	DIÂMETRO PUPILAR FOTÓPICO (mm)			
	Média	Erro padrão	P-valor *	Interação
Chagas	2,94	0,06	0,02	0,44
Sem Chagas	3,14	0,06		
Olho direito	3,04	0,05	0,95	
Olho esquerdo	3,04	0,05		

* p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas.

O valor médio de amplitude de constrição absoluta (ACA) foi significativamente menor em pacientes chagásicos do que em pacientes não chagásicos, independente da lateralidade do olho ($p < 0,01$).

A lateralidade do olho não altera significativamente os valores médios da amplitude de constrição absoluta, independentemente de o paciente ser chagásico ou não ($p = 0,77$). Tabela 5.

Tabela 5 – Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso

AMPLITUDE DE CONSTRIÇÃO ABSOLUTA (mm)				
Variável	Média	Erro padrão	P-valor*	Interação
Chagas	2,96	0,08	< 0,01	0,52
Sem Chagas	3,25	0,08		
Olho direito	3,10	0,06	0,77	
Olho esquerdo	3,11	0,06		

* p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas..

O valor médio da amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso não difere significativamente de pacientes chagásicos dos pacientes não chagásicos, independente da lateralidade do olho ($p = 0,39$). Os valores médios da amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo fotópico não se alteram significativamente em relação à lateralidade do olho, independentemente de o paciente ser chagásico ou não ($p = 0,82$), conforme a tabela 6.

Tabela 6 – Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso

AMPLITUDE DE CONSTRIÇÃO RELATIVA (%)				
Variável	Média	Erro padrão	P-valor*	Interação
Chagas	49,54	0,94	0,39	0,40
Sem Chagas	50,69	0,97		
Olho direito	50,04	0,76	0,82	
Olho esquerdo	50,19	0,76		

* p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas.

O valor médio do diâmetro pupilar após o teste de Pilocarpina 0,125% (PILO) foi significativamente menor em pacientes chagásicos do que em pacientes não chagásicos, independente da lateralidade do olho ($p = 0,01$). O valor médio do diâmetro da pupila no teste de pilocarpina foi

significativamente maior no olho esquerdo do que no olho direito, independentemente de o paciente ser chagásico ou não ($p < 0,01$). Os resultados são mostrados na tabela 7.

Tabela 7 – Diâmetro pupilar médio após pilocarpina 0,125% de ambos os olhos em chagásicos e grupo comparativo

DIÂMETRO PUPILAR APÓS PILOCARPINA 0,125% (mm)				
Variável	Média	Erro Padrão	P-valor*	Interação
Chagas	3,99	0,10	0,01	0,18
Sem Chagas	4,33	0,10		
Olho direito	4,10	0,07	< 0,01	
Olho esquerdo	4,22	0,07		

*p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas.

O percentual médio de amplitude de constrição relativa (ACR) no teste de pilocarpina (PILO) não diferiu entre os pacientes chagásicos e não chagásicos, independente da lateralidade do olho ($p = 0,99$), conforme mostra a tabela 8.

Tabela 8 – Amplitude de constrição relativa (%) após teste de pilocarpina a 0,125%

AMPLITUDE DE CONSTRIÇÃO RELATIVA APÓS PILOCARPINA 0,125%				
Variável	Média	Erro Padrão	P-valor*	Interação
Chagas	32,10	1,35	0,99	0,29
Sem Chagas	32,23	1,38		
Olho direito	33,21	1,05	0,01	
Olho esquerdo	31,21	1,05		

*p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas

Considerando exclusivamente o grupo chagásico, a mudança na pupila excedendo a média do grupo controle mais dois desvios padrão foi igual a 56,28% no olho direito e 54,93% no olho esquerdo. Pela definição, os valores dos pacientes chagásicos excedendo os percentuais acima, no olho

direito e esquerdo, respectivamente, foram definidos como hipersensibilidade. Assim, dos 80 pacientes chagásicos 8 (10,00%) apresentaram hipersensibilidade no olho direito, 2 (2,50%) no olho esquerdo e 1 (1,25%) em ambos os olhos. O resultado é mostrado na tabela 9.

Tabela 9 - Hipersensibilidade à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas

Variável	Hipersensibilidade	
	Frequência	%
Olho direito	8	10.00
Olho esquerdo	2	2.50
Ambos os olhos	1	1.25

O valor médio da Pressão intraocular (PIO) não difere significativamente em pacientes chagásicos e não chagásicos, independente da lateralidade do olho ($p = 0,06$) e é semelhante em ambos os olhos no paciente com e sem infecção chagásica ($p = 0,24$). Os valores das medidas médias da pressão intraocular estão mostrados na tabela 10.

Tabela 10 - Pressão intraocular em ambos os olhos de pacientes chagásicos e grupo comparativo

Variável	PRESSÃO INTRAOCULAR (PIO) (mmHg)			
	Média	Erro padrão	P-valor*	Interação
Com Chagas	12,37	0,34	0,06	0,90
Sem Chagas	13,28	0,35		
Olho direito	12,79	0,24	0,24	
Olho esquerdo	12,87	0,24		

* p-valores com modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas ajustados para idade.

Não existe interação significativa entre grupo e lateralidade do olho para nenhuma das medidas pupilares. Ou seja, o comportamento dos valores médios das medidas em pacientes chagásicos e não chagásicos não difere do olho esquerdo para o olho direito.

6 DISCUSSÃO

Pupílometria consiste na medida do diâmetro pupilar. O diâmetro da pupila é controlado pelo nível de ativação dos bastonetes. Quando os bastonetes estão adaptados ao escuro, a pupila está dilatada ao máximo. Esta adaptação ao escuro não é um processo instantâneo. Embora haja um aumento imediato do diâmetro da pupila quando as luzes se apagam, dilatação adicional de 0,5 a 1mm é comum ao longo de 2 a 5 minutos (Brown *et al.*, 2008). Para garantir pupílometria exata, é essencial que o sistema de bastonetes esteja em um estado estável. Alguns estudos mostraram que 02 minutos de adaptação ao escuro é suficiente para alcançar uma adaptação retiniana estável a 01 lux de iluminação ambiente (Bradley *et al.*, 2010). Schallenberg *et al.* (2010) avaliaram o diâmetro da pupila com o pupílometro Colvard após tempo de adaptação ao escuro de 1, 2, 5, 10 e 15 minutos a 0,04 lux e não encontraram nenhuma mudança significativa do diâmetro após 2 minutos ou mais de adaptação ao escuro, o que foi feito no nosso estudo.

Quanto à ordem das medidas, Bradley *et al.* (2011) e Muppidi *et al.* (2013) mostraram que testar o primeiro olho com um pupílometro monocular não induz a constrição no segundo olho, desde que o participante seja instruído a manter a fixação estável à distância.

Considerando que a pressão intraocular exibe um ritmo circadiano, com um aumento durante a noite e uma diminuição durante o dia (Chiquet and Denis, 2004), as medidas foram realizadas todas no período matutino.

Estudos de Tzambazakis (2006) sugerem que, para várias intensidades de estímulo luminoso, o reflexo pupilar não é afetado significativamente, desde que maiores ou igual a 150 trolands³. Muppidi *et al.* (2013) analisaram índices pupíloométricos com diferentes intensidades e

³ Troland = (Luminância em cd/m²) x (área pupilar em mm²)

duração de estímulo luminoso para identificar a duração e o estímulo de luz que fornecem índices pupilares confiáveis e que sejam toleráveis. Relataram que aumentando a duração do estímulo de 20 para 240 milissegundos (ms) com intensidade luminosa fixa, não há alteração estatisticamente significativa nos índices e que estímulos luminosos de maior duração que 40 ms, não são tolerados, sem piscar.

Numerosos estudos relataram que o pupilômetro de Colvard® é confiável e reprodutível (Cheng and Lam 2004). Segundo Schallenberg (2010) a 0,04 lux a reprodutibilidade não mostrou nenhuma diferença de medição fora +/- 0,5mm para o pupilômetro Colvard®. Schmitz *et al.* 2003 sustentam, após compararem três tipos de dispositivos, que todos apresentaram boa confiabilidade e que o pupilômetro de Colvard® mostrou elevada confiabilidade geral: 97,1%.

Alguns aparelhos, como topógrafos e autorrefratores incorporam a função de medida do diâmetro pupilar sob visão binocular (com os dois olhos abertos), durante a medição da pupila. A cabeça do participante fica apoiada em um descanso de queixo e alça de testa, semelhantes aos de uma lâmpada de fenda. Não existe qualquer alvo de fixação à distância ou de perto e o campo periférico de visão do participante é reduzido pela máquina, o que pode gerar instabilidade acomodativa e induzir *Hippus* e miopia de acomodação e causar contração pupilar. Neste caso, os olhos não estão ocluídos da iluminação da sala. Bradley *et al.*, 2011 concluíram em seus estudos que estes instrumentos não possuem acurácia suficiente para a medida clínica do diâmetro da pupila adaptada ao escuro, sendo o fenômeno *Hippus* e miose de acomodação frequentes, sugerindo instabilidade acomodativa e talvez sensibilização psicogênica do perto.

O limiar para a definição de anisocoria não está definido na literatura. Chesnut *et al.*, 1994, em seu trabalho empregaram duas definições de assimetria pupilar (1mm e 3mm), alegando para tal que os critérios para identificar anisocoria nunca haviam sido definidos e conseqüentemente não eram claros. Acrescenta que, seguramente, nenhuma definição é ideal, pois

as análises empregando definições diferentes resultariam em diferentes especificidade e sensibilidade. Kohnen *et al.*, 2004, em seu estudo para avaliar a diferença individual no diâmetro da pupila escotópica considerou anisocoria, quando houve uma diferença igual ou maior que 0,5mm entre as pupilas.

Prata *et al.*, 1996 consideraram, em seu trabalho, anisocoria como a diferença entre os diâmetros pupilares entre os dois olhos, igual ou maior a 0,3mm. Como o pupilômetro de Colvard® faz medições a cada 0,5mm, foi considerada anisocoria em nosso trabalho a diferença entre os diâmetros pupilares dos dois olhos igual ou superior a 0,5mm no início da fase 1 (midríase máxima no escuro).

A prevalência de anisocoria em pacientes com doença de Chagas (27,5%) foi significativamente maior ($p < 0,0001$) do que em pacientes não chagásicos (1,32%). Segundo Riddhiben, 2014 cerca de 20% dos indivíduos na população geral têm assimetria pupilar fisiológica. De acordo com dados da literatura, quase 10% da população saudável têm uma diferença de diâmetro pupilar não superior a 1mm em condições fotópicas de iluminação e até 20% dos casos - em escotópica (Boychuk, 2011). Em um estudo semelhante ao nosso, Prata *et al.*, 1995, observaram anisocoria em 10 (7,6%) pacientes chagásicos e em 3 (2,1%) participantes sem a doença, uma diferença que foi considerada estatisticamente significativa, e uma prevalência menor em chagásicos que a deste estudo, talvez refletindo uma maior sensibilidade para a detecção de anormalidades da pupila usando nossas técnicas. A medida no trabalho supracitado foi estabelecida pela simples inspeção e a pupilometria foi efetuada com régua milimetrada, enquanto que utilizamos o pupilômetro digital que proporciona uma medida objetiva do diâmetro pupilar com tecnologia infravermelha, sem necessidade de luz adicional e, portanto, sem estímulo constritor. É possível que a baixa sensibilidade do método por eles usado explique porque mesmo definindo anisocoria como uma diferença de 0,5mm entre os diâmetros pupilares dos dois olhos, enquanto eles consideraram uma diferença de 0.3mm,

encontramos maior prevalência de anisocoria. Em outro trabalho realizado por Prata *et al.*, 2000, utilizando uma amostra menor que a anterior, porém com outros métodos e aplicando os mesmos critérios para anisocoria (diferença de 0,3mm entre os olhos), preencheram o critério 25 casos (29,8%) no grupo chagásico, e no grupo controle, 10 participantes (11,9%), uma diferença entre os grupos estatisticamente significativa. Neste trabalho, as medidas pupilares foram obtidas por fotografias em slides com lente macro e flash e posicionadas régua milimetradas junto às bordas orbitárias inferiores, sendo as fotografias projetadas com magnificação e as pupilas medidas com paquímetro. Embora tenha havido um maior controle nas medidas pupilares neste segundo trabalho, ainda houve pouco controle do nível de iluminância, pelo uso do flash. Além disto, a complexidade do método que exige seleção apropriada e magnificação das fotos a serem analisadas, associada aos possíveis erros de paralaxe em mais de uma fase do exame pode ter tido impacto nos resultados. O nível de controle em nosso estudo foi maior, pois a medição do tamanho da pupila foi realizada através da aproximação de 0,5mm em todos os participantes, pelo pupilômetro digital, enquanto que no estudo supracitado foi realizada a pupilometria com régua. A anisocoria encontrada nos dois trabalhos de Prata e no nosso pode sugerir o acometimento do sistema nervoso autônomo ocular na doença de Chagas. Uma explicação possível para a anisocoria pode estar na história natural doença, afetando uma pupila primeiro e a outra, algum tempo depois, e não simultaneamente, evoluindo estes pacientes com envolvimento sequencial com assimetria do diâmetro pupilar. Prata *et al.*, 1995 não fazem considerações a possíveis mecanismos fisiopatológicos que poderiam estar envolvidos.

Tem sido relatado que o tamanho da pupila diminui com o avançar da idade. Uma pesquisa recente realizada em pupilas adaptadas ao escuro de um pequeno número de adultos sem história de doença ocular mostra um tamanho máximo de pupila entre as idades de 20 a 29 diminuindo em seguida até os 80 anos (Bradley *et al.*, 2010).

Cohen *et al.*, 2004 não encontraram correlação entre o diâmetro da pupila escotópica e o equivalente esférico de refração objetiva (grau do paciente). Seus resultados não alcançaram significância estatística entre o tamanho da pupila escotópica e o erro de refração objetiva.

Segundo Koch *et al.*, 1991 a cor da íris não parece ser um fator importante na determinação do tamanho da pupila ou sua capacidade de resposta.

Em um estudo em que determinou os fatores que poderiam influenciar o tamanho da pupila, Hsieh *et al.*, 2007, concluíram que não há correlação entre o diâmetro pupilar e o erro refrativo (grau do paciente), nem encontraram diferenças entre homens e mulheres.

Portanto, na análise estatística utilizada neste trabalho, fez-se o ajuste apenas para a idade dos participantes.

A prevalência de anormalidades pupilares não mostrou variação significativa de acordo com a duração ou forma clínica da doença de Chagas, não nos permitindo sugerir se a disfunção autonômica parassimpática pupilar ocorreria antes de disfunção dos órgãos alvos e poderia ajudar a identificar adequadamente aqueles pacientes com disfunção autonômica parassimpática inicial que desenvolveriam a neuropatia clínica. Também não observamos diferenças no diâmetro da pupila entre os pacientes que receberam ou não o tratamento específico.

Outra observação importante do nosso estudo é que o diâmetro basal da pupila, que pode ser facilmente medido durante a avaliação clínica de rotina foi significativamente menor ($p < 0,01$) entre os pacientes comparados ao grupo controle, quando as análises foram corrigidas para a idade. Esperávamos uma dilatação pupilar devido a redução da ativação parassimpática com predominância relativa da ativação simpática. Entretanto, ao invés de aumento do diâmetro pupilar, encontramos uma diminuição significativa. Estudos anteriores demonstraram que pessoas com diabetes têm um tamanho pupilar de repouso menor e amplitude do reflexo menor do

que aqueles sem essa condição, mesmo antes que a doença seja clinicamente aparente (Pittasch *et al.*, 2002; Ferrari *et al.*, 2007; Ferrari *et al.*, 2010). A presença de hipersensibilidade de deservação na via parassimpática em pacientes diabéticos poderia explicar este achado de tamanho da pupila adaptada ao escuro menor, mesmo admitindo que o sistema simpático esteja intacto, e o mecanismo para isto ser semelhante ao observado em pupila tônica (Wirtschafter *et al.* 1978). Cahil *et al.*, 2001 acreditam que no diabetes existe perda crônica, cumulativa da inervação parassimpática resultando em hipersensibilidade de deservação. Esta perda gradual e prolongada das fibras colinérgicas e hipersensibilidade a acetilcolina poderiam explicar por que os diabéticos com maior tempo de doença, em seu estudo, com deservação parassimpática demonstrável, tinham pupilas pequenas em vez de grandes. Acreditamos que o mesmo mecanismo poderia explicar os resultados do presente estudo, em que encontramos um diâmetro pupilar basal no grupo dos pacientes chagásicos significativamente menor do que nos pacientes do grupo comparativo. No entanto, a fisiopatologia deste fenômeno, assim como sua incidência, ainda não está devidamente esclarecida.

Outra explicação para o diâmetro pupilar menor em pacientes chagásicos, poderia ser a presença de auto anticorpos circulantes antirreceptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR). Segundo Sterin-Borda *et al.* 2002, em seus estudos, foram identificados auto anticorpos contra mAChR no soro de pacientes com doença de Chagas crônica com megacólon que interagem com receptor muscarínico de acetilcolina no cólon: há evidências que eles exercem uma atividade agonista muscarínica-like associada à ativação de M2 mAChR. Estes anticorpos foram associados com a presença de disautonomia cardíaca e / ou acalasia, além de aumentarem o tônus contrátil e redução AMPc, responsável pelo relaxamento no cólon distal através da ativação de M2 mAChR.

“O dano neuronal, associado à presença de auto anticorpos contra receptores de acetilcolina muscarínicos demonstrado em pacientes

chagásicos com megacólon, provavelmente contribui para a hiperreatividade à estimulação colinérgica encontrada no músculo liso colônico destes pacientes e que ocorre como resultado de deservação.” *Iantorno, 2007:464* ⁴.

Portanto, acreditamos ser possível que este mecanismo também possa contribuir para o menor diâmetro pupilar encontrado nos pacientes chagásicos, ou seja, a estimulação do músculo esfíncter da pupila por auto anticorpos “agonistas-like” presente no soro destes pacientes.

As respostas à luz foram significativamente maiores (diâmetros pupilares menores) no grupo chagásico em comparação com aqueles do grupo sem doença de Chagas, vistas na média pupilar fotópica ($p = 0,02$) A amplitude de contração absoluta (ACA) foi significativamente menor nos pacientes chagásicos em relação ao grupo comparativo ($p < 0,01$), levando a crer que a constrição pupilar no grupo dos pacientes chagásicos foi menor que no grupo comparativo. No entanto, quando levamos em consideração o diâmetro pupilar inicial (amplitude de contração relativa - ACR) não encontramos tal diferença, mostrando a influência do diâmetro pupilar inicial no diâmetro final.

Hipersensibilidade é o comportamento de um órgão efetor após deservação em que ele demonstra função aumentada em resposta a um estímulo que anteriormente era muito fraco para gerar tal resposta (Jacobson, 1998). A pilocarpina, diluída a 0,125%, habitualmente é a droga utilizada para o teste de hipersensibilidade colinérgica nos casos suspeitos de deservação. A íris com sistema colinérgico intacto não responde a esta concentração. Neste trabalho procurou-se avaliar se um possível dano ao sistema parassimpático dos músculos intraoculares poderia causar uma hipersensibilidade colinérgica nestes músculos denervados, como ocorre na síndrome de Adie, mesmo não tendo observado nenhum caso de pupila

⁴ “The neuronal damage, associated to the presence of autoantibodies against muscarinic acetylcholine receptors demonstrated in chagasic patients with megacolon, likely accounts for the hyperreactivity to cholinergic stimulation found in colonic smooth muscle of these patients and occurring as a result of denervation.”

tônica, típica das lesões parassimpáticas pós-ganglionares, que se caracteriza por midríase. Ao contrário, todos os participantes do estudo apresentavam bom reflexo fotomotor.

Na década de 1930, Walter Cannon e Arturo Rosenblueth formularam alguns conceitos sobre o comportamento fisiológico das estruturas denervadas que ficaram conhecidos como a "Lei de Cannon". Cannon afirmou que a hipersensibilidade poderia ocorrer a partir de lesões em qualquer local da via neuronal para o órgão efetor, tanto pré-ganglionar como pós-ganglionar. Testes para hipersensibilidade do esfíncter da íris usando um agonista colinérgico diluído é apenas uma extensão da Lei de Cannon de deservação aplicada à pupila (Cannon, 1939 apud Jacobson 2000).

Ao teste de pilocarpina, 08 (10%) pacientes apresentaram critérios para hipersensibilidade no olho direito, 02 (2,5%) no olho esquerdo e 01 (1,25%) em ambos os olhos, sugerindo disfunção colinérgica em algum ponto na via parassimpática para a íris. O desenvolvimento de hipersensibilidade de músculos lisos requer a interrupção da transmissão colinérgica. Embora pareça claro que hipersensibilidade colinérgica possa ocorrer com lesões pré-ganglionares, Loewenfeld, 1999 diz que a lesão pré-ganglionar causa hipersensibilidade menos intensa em comparação com lesões pós-ganglionares. Mais tarde, ele afirma que em pacientes com reações hipersensíveis leve ou moderada, não é possível descartar uma lesão pré-ganglionar já que lesões pós-ganglionares parciais e lesões pré-ganglionares mais extensas produzem o mesmo grau de hipersensibilidade.

Conforme relataram Levin e Arnold, 2005 (*apud* Kyung-Min and Ungsoo, 2013) a hipersensibilidade colinérgica pode diminuir ao longo do tempo devido à reinervação dos segmentos do esfíncter da íris por nervos colinérgicos da acomodação ao longo dos 2 - 4 meses seguintes, após a lesão. Com isto, muitos pacientes podem não apresentar mais alteração no teste de hipersensibilidade, numa fase mais adiantada no curso da doença.

Interessante em nosso estudo foram os resultados divergentes no teste de pilocarpina, em relação à lateralidade do olho, quando encontramos um valor médio do diâmetro pupilar significativamente menor no olho direito do que no esquerdo ($p < 0,01$). Não encontramos explicação clínica para a diferença destas medidas. O fato de realizar as medidas primeiro no olho direito não deve ter influenciado o resultado, já que as medidas pupilométricas sem o emprego de pilocarpina não conduziram a quaisquer diferenças laterais, quando a ordem de exame foi a mesma, sugerindo que as diferenças encontradas não se devem a erros sistemáticos. Bar *et al.*, 2005, ao investigarem as diferenças entre os olhos direito e esquerdo, encontraram um tamanho pupilar consideravelmente maior (parâmetro para tônus simpático) no olho esquerdo, enquanto que os parâmetros parassimpáticos foram significativamente mais pronunciados na pupila direita. Em seu trabalho, o olho esquerdo foi sempre examinado primeiro. Este estudo levanta a questão da lateralização hemisférica da função autonômica, relatada por vários autores (Zamrini *et al.*, 1990, Yoon *et al.*, 1997, Robinson *et al.*, 1997).

Vários estudos têm sugerido essa lateralização hemisférica no controle autonômico cardíaco (Wittling *et al.*, e Hilz *et al.*, *apud* Bär *et al.*, 2005). Foram relatadas também assimetrias laterais em relação ao processamento de estímulos visuais, auditivos e emocionais (Hugdahl and Davidson, *apud* Silva *et al.*, 2008).

É possível que os parâmetros, no teste de pilocarpina, tiveram influência parassimpática pela medicação (pilocarpina) mesmo que diluída. Não está claro, no entanto, em que extensão e se realmente a medida foi influenciada por ela nesta concentração. Também não está claro o porquê de os participantes sem doença de Chagas também apresentaram tal diferença na lateralidade do diâmetro pós pilocarpina, já que eles, aparentemente, não têm qualquer motivo para apresentar hipersensibilidade colinérgica. É possível que estes resultados, embora estatisticamente significativos, não sejam clinicamente relevantes. Uma vez que o SNA recebe estímulos bilaterais de regiões corticais e subcorticais, outros estudos são necessários

para enfrentar a questão da dominância cerebral da função autonômica de forma adequada.

O valor médio de pressão intraocular não diferiu significativamente em pacientes chagásicos em relação a pacientes não chagásicos, independente da lateralidade do olho, embora o valor $p = 0,06$ encontrado tenha sido limítrofe. Prata *et al*, 1995 e Prata *et al*, 2000 encontraram pressão intraocular diminuída em pacientes chagásicos em relação ao grupo controle.

Alguns autores (Lewallen *et al*, 1989) mediram a pressão intraocular de pacientes com hanseníase, como uma indicação de disfunção autonômica ocular, encontrando pressão intraocular média significativamente menor nos pacientes do que nos controles.

O estudo de Luna *et al*, 1997 mostrou diferença significativa na pressão intraocular entre pacientes chagásicos crônicos e controles ao assumirem a posição vertical. Nesta situação a PIO caiu significativamente nos chagásicos, mas não se alterou nos controles. Uma possível explicação, segundo os autores, seria uma alteração no sistema ocular autonômico que regula a pressão ocular e a possível existência de mecanorreceptores sensíveis ao estiramento mecânico no esporão escleral com funções barorreceptores-like, semelhantes aos encontrados no coração, e também a possível existência de uma via aferente pelos nervos ciliares que responde para restaurar o equilíbrio na queda súbita na PIO.

Em relação à pressão intraocular, o controle autonômico é mais complexo do que o controle da dinâmica da íris. Além da regulação do fluxo sanguíneo ocular, a produção de humor aquoso e a pressão intraocular (PIO) pelas vias tradicionais do SNA, Neuhuber and Schrödl, 2011 sustentam que as fibras nervosas aferentes do nervo trigêmeo, há muito consideradas como puramente sensoriais mediando reflexos protetores, também influenciam vasos sanguíneos intraoculares e músculos lisos, através da liberação local de vários peptídeos, representando, assim, um componente neuronal autonômico adicional. Estudos experimentais mostraram que o sistema

colinérgico tem pouca influência sobre a taxa de *turnover* do humor aquoso (Jacobson, 1990).

A influência dos neurônios autonômicos na produção do humor aquoso ocorre não só através da inervação dos processos ciliares pelos neurônios simpático adrenérgico, parassimpático colinérgico/peptidérgico e sensoriais peptidérgicos, mas também, através da regulação do fluxo sanguíneo. (Jumblatt, 2000)

O nível da pressão intraocular resulta do equilíbrio entre a produção de humor aquoso, o fluxo de drenagem e a perfusão da coroide. Tanto a malha trabecular como a vasculatura episcleral como componentes-chave do aparato de drenagem, são densamente inervados por neurônios simpáticos, parassimpáticos, sensoriais e intrínsecos (May *et al.*, 2002, Selbach, 2009). No entanto, existem diferenças significativas na contribuição relativa dos respectivos componentes. De particular interesse são as fibras sensoriais peptidérgicas e não-peptidérgicas e as terminações na rede trabecular e espório escleral, o que sugere a detecção de variações da PIO sua regulação reflexa no restabelecimento da pressão. (Tamm *et al.*, apud Neuhuber *et al.*, 2011)

Os resultados de Luna *et al.* (1997) no teste postural mostraram que, em pacientes chagásicos crônicos a pressão intraocular caiu significativamente na posição vertical, mostrando uma diferença significativa entre o grupo chagásico e o grupo controle no que diz respeito ao efeito de alterações posturais na pressão intraocular. Tais resultados podem ser explicados por uma alteração no sistema autonômico que poderia governar a mudança na pressão intraocular.

Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa em relação à pressão intraocular, o valor de p (0,06) foi limítrofe e o tamanho da amostra pode não ter sido suficiente para detectar diferenças.

No grupo dos pacientes, 04 estavam em uso de carvedilol e 02 em uso de propranolol. O carvedilol é um inibidor pós-sináptico dos receptores

α_1 β 1-3 adrenérgicos. Propranolol é um anti-hipertensivo, com propriedades simpato-líticas via bloqueio do receptor β - adrenérgico periférico no leito vascular. Consideramos a possibilidade de um bloqueio adrenérgico por estes agentes, induzir um aumento da resposta pupilar a luz (miose), seja por antagonismo direto dos efeitos da noradrenalina nos receptores α_1 - adrenérgicos na íris ou por inibição da atividade parassimpática nos receptores centrais α_2 -adrenérgicos do núcleo de Edinger-Westphal, por um aumento da atividade simpática. No entanto, Koudas *et al.*, (2009) sustentam que, em seus estudos para determinar os efeitos autonômicos do propranolol, a droga não teve efeitos sobre as funções pupilares, sugerindo que os receptores β -adrenérgicos não estão envolvidos na regulação central da função pupilar. Além disto, o carvedilol não teve efeito significativo sobre o tamanho da pupila em comparação com placebo, de acordo com trabalhos anteriores (Hirohashi *et al.*, 1990 *apud* Hysek and Liechti, 2012). Os dados sugerem que os receptores α_1 -adrenérgicos na íris contribuem minimamente para midríase induzida por drogas simpatomiméticas administradas sistemicamente e que a inibição parassimpática central pode ser mais relevante, segundo Hysek and Liechti (2012).

“Uma pequena parcela de nossos pacientes estava sob tratamento com betabloqueadores que teoricamente poderia interferir com o tamanho e motilidade da pupila. No entanto, não temos conhecimento de nenhuma referência atualmente disponível sobre o possível efeito do uso regular de tal medicação no tamanho e motilidade da pupila.” Keivanidou *et al.*, 2010:71⁵.

Sabemos que as drogas usadas no tratamento da doença de Chagas são potencialmente neurotóxicas e que polineuropatias, parestesias e polineurites de nervos periféricos são geralmente relatadas com o uso de benznidazol. Defaria *et al.*, (1986) acompanharam pacientes chagásicos antes e após o tratamento com benznidazol, para analisar a ação do medicamento

⁵ “A low percentage of our patients were under treatment with beta-blockers that could possibly interfere with pupil size and mobility. However, we know of no reference currently available concerning the possible effect of the systematic use of such medication on pupil size and mobility.”

sobre o sistema nervoso periférico, encontrando sinais de polineuropatia periférica, com alterações sensitiva e motora. Seus achados evidenciaram ser o benznidazol, neurotóxico, causando polineuropatia periférica dose-dependente, possivelmente com efeito cumulativo, sendo mais severa nos pacientes com evidências de deservação periférica antes do tratamento. Tais dados sugerem a possibilidade de lesão, provavelmente agravando os pacientes já parcialmente afetados pela própria tripanossomíase. Alguns pacientes permaneceram com sequelas vários meses após a suspensão da droga. Embora tais estudos se refiram à polineuropatia periférica e não tenham encontrado relatos de neurotoxicidade a pares cranianos, consideramos a possibilidade que as alterações encontradas poderiam decorrer do uso da medicação e não da doença em si ou agravamento das alterações secundárias à própria doença.

Essas suposições são encorajadas pelos achados de Oliveira *et al.* (2010) que detectaram comprometimento simpático durante o *tilt* teste de pacientes chagásicos crônicos tratados com benznidazol, sugerindo alterações do sistema nervoso autônomo poderiam ser parcialmente explicadas pela neurotoxicidade do benznidazol. Porém o benznidazol pode causar neuropatia periférica geralmente no final do tratamento e não no início. Neste estudo não observamos diferenças entre os pacientes que receberam o tratamento específico daqueles que não receberam, nem entre aqueles que receberam tratamento apenas por pouco dias.

Embora seja difícil tirar conclusões sobre um processo longitudinal da evolução da doença de Chagas a partir de estudo transversal como este, a análise da pupila utilizando o teste pupilométrico pode ser um marcador para distinguir os pacientes com disfunção colinérgica do SNA. A hipersensibilidade da pupila a pilocarpina diluída sugere uma lesão à inervação parassimpática da íris e a possibilidade de que os danos colinérgicos em pacientes com doença de Chagas podem estar relacionados não só com alterações no coração, do intestino e sistema nervoso, mas também no olho.

Uma possível limitação deste estudo é de arredondamento da medição na escala de 0,5mm no interior do pupilômetro de Colvard®, sendo subjetivo o direcionamento para o maior ou menor valor. Este efeito pode aumentar se o dispositivo não estiver posicionado exatamente perpendicular no olho do doente por uma distorção óptica.

Na literatura estudada não foram encontradas quaisquer publicações que discutiam se o teste de pilocarpina devia ser realizado em condições fotópicas ou escotópicas ou se as condições de iluminação poderiam influenciar o teste.

Produção lacrimal prejudicada pode ocorrer em falência autonômica primária, não sabemos se ocorre diminuição da produção lacrimal na disfunção autonômica na doença de Chagas, o que poderia interferir na absorção da pilocarpina e alterar o resultado do teste de sensibilidade.

Os erros de medição podem ocorrer devido à falha na adaptação adequada do participante ao escuro, miose acomodativa, falha para evitar paralaxe (leitura errada da escala de graduação, ocasionado desvio do ângulo de visão do observador), falha ao ler o retículo, ou lembrança imprecisa das leituras durante a anotação da medida correta. Outros fatores que poderiam ter influenciado a reação pupilar à luz são a situação emocional, sono e nível de atenção e *stress* do participante. Alterações relacionadas ao examinador e ao aparelho podem ter reflexo sobre os valores absolutos obtidos. Essas variáveis foram todas controladas durante as aferições. Além disto, é potencialmente possível que as medidas do reflexo da pupila irão variar durante o dia no mesmo indivíduo com variação nos estados fisiológicos.

Uma limitação do estudo é que nós não avaliamos o efeito da permeabilidade da córnea, o que pode influenciar a reatividade farmacológica da pupila. Existem grandes variações interindividuais na capacidade da pilocarpina de penetrar a córnea normal. Hipoestesia corneana também pode afetar a absorção do fármaco. O grau de exposição à luz pode influenciar a sensibilidade colinérgica pupilar. Estas possíveis variáveis de confusão devem ser controladas em estudos posteriores

7 CONCLUSÕES

- A prevalência de anisocoria em pacientes com doença de Chagas foi significativamente maior ($p < 0,01$) do que em não chagásicos.
- O valor médio do diâmetro pupilar escotópico ($p < 0,01$), fotópico ($p = 0,02$) e da amplitude de constrição absoluta ($p < 0,01$) foram significativamente menores em pacientes chagásicos do que em não chagásicos, independente da lateralidade do olho.
- O valor médio da amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso não difere significativamente de pacientes chagásicos dos não chagásicos, independente da lateralidade do olho.
- Os valores médios dos diâmetros pupilares não diferiram significativamente em relação ao tempo de diagnóstico da doença de Chagas ou se o paciente recebeu tratamento específico ou não ($p > 0,05$).
- As medidas pupilares e pressão intraocular foram em média, semelhantes no olho direito em relação ao esquerdo, exceto após o teste de pilocarpina.
- O valor médio de PIO não difere significativamente em pacientes chagásicos em relação aos não chagásicos, independente da lateralidade do olho embora tenha apresentado um p-valor limítrofe em relação à significância estatística

- O valor médio do diâmetro pupilar após teste de pilocarpina foi maior no olho esquerdo, tanto nos chagásicos como nos não chagásicos.
- Dos 80 pacientes chagásicos 8 (10,00%) apresentaram hipersensibilidade, no olho direito, 2 (2,50%) no olho esquerdo e 1 (1,25%) em ambos os olhos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez JM, Fonseca R, Silva HB, Marinho CRF, Bortoluci KR, Sardinha LR, Epiphanyo S, Lima MRD. [capturado em 20 abr 2015]. Chagas Disease: Still Many Unsolved Issues. *Mediators Inflamm*. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles

Atias AM, Morales MN, Muñoz PC, Barría MC. (1985). Ocular Involvement in Congenital Chagas' Disease. *Rev. Chil. Pediatr.* 56(3) 137-141.

Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, Bocchi EA. (2010). Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant*. Mar.24 (2): E29-34

Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW. (2008). The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 119(10): 2209–13

Bär KJ, Boettger MK, Till S, Dolicek J, Sauer H. (2005). Lateralization of pupillary light reflex parameters. *Clinical Neurophysiology*. 116:790–798.

Bär KJ, Schulz S, Koschke M, Harzendorf C, Gayde S. (2009). Correlations between the autonomic modulation of heart rate, blood pressure and the pupillary light reflex in healthy subjects. *J Neurol Sci* 279(1–2): 9–13

Bellmonte C, Simon J, Gallego A. (1971). Effects of intraocular pressure in changes on the afferent activity of ciliary nerves. *Exp Eye Res*. 12: 342-55

Bern C and Montgomery SP. (2009). An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 49(5): e52.

Bern C. (2015). Chagas' Disease. *N Engl J Med*. Jul; 373 (5):456-66).

Boychuk, Im. (2011). Frequency of anisocoria in patients with asthenopia. *Acta ophthalmologica*. Vol: 89

Bradley JC, Anderson JE, Xu KT, Brown SM. (2005). Comparison of Colvard pupillometer and infrared digital photography for measurement of the dark-adapted pupil diameter. *Journal of cataract and refractive surgery*. Nov; 31 (11):2129-32.

Bradley JC, Bentley KC, Mughal AI, Brown SM. (2010). Clinical performance of a handheld digital infrared monocular pupillometer for measurement of the dark-adapted pupil diameter. *J Cataract Refract Surg*. Feb; 36(2):277-81

Bradley JC, Cohn CD, Wu PW, Brown SM. (2011). Comparison of a monocular pupillometer and the pupillometry function of a binocular free-viewing autorefractor. *J Cataract Refract Surg.* Jul; 37(7):1257-62.

Bremner F and Smith S. (2006). Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalized autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Oct; 77(10): 1163–1168.

Bremner F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res.* 19(2): 88–101

Bremner FD and Smith SE. (2006). Pupil Abnormalities in Selected Autonomic Neuropathies. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 26:209–219.

Brown SM, Bradley JC, Khanani AM. (2008). Dark Adaptation Is Critical for Accurate Pupil Measurement. Letter. *Arch Ophthalmology.* April. Vol.126 (4), p.584 (1)

Burtis DB, Heilman KM, Mo J, Wang C, Lewis GF, Davilla MI, Ding M, Porges SW, Williamson JB. (2014). The Effects of Constrained Left versus Right Monocular Viewing on the Autonomic Nervous System. *Biol Psychol.* Jul; 100: 79-85

Cahill M, Eustace P, de Jesus V. (2001). Pupillary autonomic denervation with increasing duration of *Diabetes mellitus*. *Br J Ophthalmology.* 85:1225-30.

Capao FJA, Falcao RF, Castro-Correia J. (2003). Assessment of autonomic function in high-level athletes by pupillometry. *Autonomic neurosciences. Basic Clin,* 104: 66–72.

Cheng AC and Lam DS. (2004). Comparison of the Colvard pupillometer and the Zywave for measuring scotopic pupil diameter. *J Refract Surg.* May-Jun; 20(3):248-52.

Chesnut RM, Gautille, Theresa RN, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LE. (1994). The Localizing Value of Asymmetry in Pupillary Size in Severe Head Injury: Relation to Lesion Type and Location. *Neurosurgery Issue: Volume 34(5),* May, p 840–846

Chiquet C and Denis P. (2004). Bases neuro-anatomiques et physiologiques des variations de la pression intra-oculaire. *Journal Francais D'ophtalmologie.* Vol 27 - N° HS2.11-18 - septembre 2001; 293(5530):694.

Cohen JE and Gürtler RE. (2001) Modeling household transmission of American trypanosomiasis. *Science.* 27 July. Vol 293

Coppeto JR, Monteiro MLR, Young D. (1985). Tonic pupils following oculomotor nerve palsies. *Ann Ophthalmol* 17:585-588.

- Datta S, Biswas NR, Saxena R, Deepak KK, Menon V, Garg SP, Tandon R. (2005). Ocular and cardiovascular autonomic function in diabetic patients with varying severity of retinopathy. *Indian J Physiol Pharmacol.* Apr; 49(2): 171-8.
- Dávila DF, Donis JH, Torres A, Ferrer JA. (2004). A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart Disease. *International Journal of Cardiology* 96 191–195
- Defaria CR, De Melo-Souza SE, Rassi A. (1986). Peripheral polyneuropathy induced by benzonidazole in the treatment of Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr.* Jun; 44(2):125-9.
- Dias JCP. (2004). The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 22: 147-156, Jul-Set, 1989. Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *J Neurol Sci.* 222(1–2): 75–81
- Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Martinez C, Gonzalez D, Coleman P, Davies C. (2003). Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol*; 19(1): 44.
- Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Emery CJ, Tesfaye S, Heller SR. (2007). An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 557–560.
- Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Heller SR, Schneider FK, Tesfaye S *et al.* (2010). Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomed Eng.*; 9: 26.
- Flores-Chaves M, Faez Y, Olalla JM, Cruz I, Gárate T, Rodriguez M, Blanc P, Cañavate C. (2008). Fatal congenital Chagas' disease in a non-endemic area: a case report. *Cases Journal.* 1: 302.
- Fotiou F, Fountoulakis KN, Goulas A, Alexopoulos L, Palikaras A. (2008). Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. *Clinical Physiology.* Volume 20, Issue 5.
- Fröhlich SJ, Miño de Kaspar H, Perán R, de Bilbao VN, Schinini A. (1997) Rojas de Arias A e outros. Intraocular involvement of Chagas disease (American trypanosomiasis). *Studies in Paraguay/South America. Ophthalmologie.* Mar; 94(3):206-10.
- Gamlin PD. (2006). The pretectum: connections and oculomotor-related roles. *Prog Brain Res*, 151 pp. 379–405
- Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. (2010). Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 115 (1-2):22.

Gavriyski V. (1995). Human pupillary light reflex during and after two fold Valsalva maneuver. *J Auton Nerv Syst*, 54: 247–252.

Gurtler RE, Cohen JE, Cecere MC, Lauricella MA, Chuit R, Segura EL (1998). Influence of humans and domestic animals on the household prevalence of *Trypanosoma cruzi* in *Triatoma infestans* populations in northwest Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 58(6):748.

Gürtler RE. (2009). Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco Region: current challenges and possible approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Jul; 104 Suppl 1:52-9.

Hemmige V, Tanowitz H, Sethi A. (2012) *Trypanosoma cruzi* infection: a review with emphasis on cutaneous manifestations. *Int J Dermatology*. May; 51(5): 501-508

Hsieh YT and Hu FR. (2007). The correlation of pupil size measured by Colvard pupillometer and Orbscan II. *J Refract Surg*. Oct; 23(8):789-95.

Hysek C and Liechti M. (2012). Effects of MDMA alone and after pretreatment with reboxetine, duloxetine, clonidine, carvedilol and doxazosin on pupillary light reflex. *Psychopharmacology*, vol.224 (3), pp.363-376

Iantorno, G. (2007). The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *The American journal of surgical pathology* vol: 31 iss: 3 pg: 460 - 8

ICNIRP. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2005). Adjustment of guidelines for exposure of the eye to optical radiation from ocular instruments. *Optical Society of America*. April. Vol. 44, No. 11

Idiaquez J. (1992). Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease *Clinical Autonomic Research* 2, 277-279

Idiaquez JC, García-Ortez RO, Alonso RK. (1988). Parasympathetic Denervation of the Iris in Uremia. *Ann Intern Med*.; 109(11):929.

Jacobson DM and Vierkant RA. (1998). Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome. *J Neuroophthalmol*. Sep; 18(3):171-5

Jacobson DM. (1990). Pupillary responses to dilute pilocarpine in preganglionic 3rd nerve disorders. *Neurology* 40:804–808.

Jacobson DM. 2000. Cholinergic supersensitivity of the pupil has testing for it outlived its diagnostic utility? Marshfield, Wisconsin North American Neuro-Ophthalmology Society Annual Meeting

- Jain S, Siegle GJ, Gu C, Moore CG, Ivanco LS, *et al.* (2011). Autonomic insufficiency in pupillary and cardiovascular systems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 17(2): 119–22
- Joos KM, Kakaria SK, Lai KS, Shannon JR, Jordan J. (1998). Intraocular pressure and baroreflex failure. *Research Letter. The Lancet* • Vol 351 • June 6.
- Jumblatt JE. (2000). Innervation and pharmacology of the iris and ciliary body. *Nervous Control of the Eye*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam pp. 1-40
- Junqueira Jr LF. (2012). Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* Mar-Apr; 45(2): 243-52.
- Keivanidou A, Fotiou D, Arnaoutoglou C, Arnaoutoglou M, Fotiou F. (2010). Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure: a preliminary study of pupillomotor function. *Cardiol J* 17(1): 65–72.
- Köberle F. (1968). Chagas' Disease and Chagas' Syndromes: The Pathology of American Trypanosomiasis. *Advances in Parasitology.* Volume 6, pages 63–116
- Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM. (1991). Pupillary size and responsiveness. Implications for selection of a bifocal intraocular lens. *Ophthalmology.* Jul; 98(7):1030-5.
- Kohnen EM. (2004). Scotopic pupil size in a normal pediatric population using infrared pupillometry. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* Vol: 242 iss: 1 pg: 18 -23
- Koudas V, Nikolaou A, Hourdaki E, Giakoumaki S, Roussos P. Bitsios P. (2009). Comparison of ketanserin, buspirone and propranolol on arousal, pupil size and autonomic function in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* Vol. 205 :(1), pp.1 –9
- Kwon HJ and Kim HY. (2009). A pharmacologic pupillary test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Korean J Ophthalmol.* Dec; 23(4):291-5.
- Kyung-Min Koh and Ungsoo Samuel Kim. (2013). Characteristics of pupillo-accommodative functions according to time of onset, gender and age in tonic pupil. *Int J Ophthalmol.* 6(5): 659–661.
- Lent H and Wygodzinsky P. (1979). Revision of the *Triatominae (Hemiptera, Reduviidae)*, and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bull Am Mus Nat Hist.* 63:123.

Lewallen S, Courtright P, Lee HS. (1989). Ocular autonomic dysfunction and intraocular pressure in leprosy. *J Ophthalmol* - December 1, 73 (12); 946-9

Loewenfeld IE. (1999). *The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Butterworth-Heinemann, Boston.

Luna JD, Sonzini EE, Diaz HD, Iosa DJ, & Jufirez CE. (1997). *International Ophthalmology* 20: 329-332. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test.

Lundy-Ekman L. (2011). *Neurociência: Fundamentos para Reabilitação*. Elsevier, Brasil.

Machado CR, Gomez MV, Machado AB. (1987). Changes in choline acetyltransferase activity of rat tissues during Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*; 20:697-702

Marin-Neto JA, Maciel BC, Simões MV. (2007) Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. *Circulation*. 115: 1109-1123. *opsin*.

Matsumoto SC, Labovsky V, Roncoroni M, Guida MC, Giménez L, Mitelman J, Gori H. (2006). Retinal dysfunction in patients with chronic Chagas' disease is associated to anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies that cross-react with rhodopsin. *The FASEB Journal*. January 19.

May CA, Fuchs AV, Scheib M, Lütjen-Drecol E. (2002). Characterization of Nitrergic Neurons in the Porcine and Human Ciliary Nerves. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Mar. Vol.43, 581-6.

McDougal DH and Gamlin PD. (2015). Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. Jan; 5(1): 439-73.

Mediero A, Alarma-Estrany P, Pintor J. (2009). New treatments for ocular hypertension. *Auton Neurosci*. May 11; 147(1-2):14-9.

Meeker M, Du R, Bacchetti P, Privitera CM, Larson MD, Holland MC, Manley G Pupil. (2005). Examination: Validity and Clinical Utility of an Automated Pupillometer. *Journal of Neuroscience Nursing*. 37:34–40.

Ministério da Saúde. (2014). <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal//646-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z-doenca-de-chagas/l2-doenca-de-chagas/11114-informacoes-tecnicas-chagas> [Capturado em 14 de abril de 2016]

Ministério da Saúde. (2015). http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio?hc_location=ufi&start=6742. [Capturado em 20 de dezembro de 2015]

Muppidi S, Adams-Huet B, Tajzoy E, Scribner M, Blazek P, Sapeth EB, Frohman E, Davis S, Vernino S. (2013). Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool *Clinical Autonomic Research* vol: 23 issue 6 pg: 297 - 303

Neuhuber W and Schrod F. (2011). Autonomic control of the eye and the iris. *Autonomic Neuroscience*. Volume 165, Issue 1. 16 November, pages 67–79.

Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, Araujo WN. (2009). Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 15(4): 653.

Oliveira LFA, Silva, VJD, Lages-Silva, E, Molina RJ, Fuzissaki J, Niederhaur S; Prata A, Correia D. (2010). Heart rate variability in chronic Chagas patients before and after treatment with benznidazole. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Vol.158 (1), pp.118-122

OMS. (2015). Chagas disease (American *trypanosomiasis*) *Fact Sheet*, (340) <http://www.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>.

Organización Panamericana de la Salud. (2006). Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud, Montevideo, Uruguay.

Ozsutcu M, Ozkaya E, Demir A, Erenberk U, Sogut A, Dundaroz R. (2013). Pupillometric Assessment of Autonomic Nervous System in Children with Allergic Rhinitis. *Med Princ Pract*. Vol. 22:444-448

Parnandi, A and Gutierrez-Osuna R. (2013). Contactless Measurement of Heart Rate Variability from Pupillary Fluctuations. *Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction (ACII)*, pg:191 - 196

Patwari PP, Stewart TM, Rand CM, Carroll MS, Kuntz NL, *et al.*, (2012) Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of ANS dysregulation. *Pediatr Res* 71(3): 280–5.

Pereira PC and Navarro EC. (2013). Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. Dec 19; 19(1): 34.

Periman LM, Ambrosio R Jr, Harrison DA, Wilson SE. (2003). Correlation of pupil sizes measured with a mesopic infrared pupillometer and a photopic topographer. *J Refract Surg*. Sep-Oct; 19 (5):555-9.

Piha S and Halonen J. (1994). Infrared pupilometry in the assessment of autonomic function. *Diab Res Clin Pract*; 26: 61–66.

Pinto Dias JC. (1989). The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22(3): 147–156.

Pittasch D, Lobmann R, Behrens-Baumann W, Lehnert H. (2002). Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25(9): 1545–50.

Prata JA, Prata Jr JA, Correia D, Prata AR. (2000). Ocular alterations in chronic Chagas' disease: evidence at endemic Água Comprida region. *Arq. Bras. Oftalmol.* vol.63 no. 6 São Paulo Nov./Dec.

Prata JA, Prata Júnior JA, Castro CN, Macedo V, Prata A. (1995). Anisocoria na fase crônica da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28(2): 131-133, abr-jun.

Prata JA, Prata Junior JA, Castro CN, Macedo V, Prata Aluizio. (1996). A pupila na fase crônica da doença de Chagas e reação à pilocarpina e à fenilefrina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 29(6) 567-570, nov-dez.

Prata JA. (1997). Exame Oftalmológico de pacientes com doença de Chagas crônica em Mambá (GO). Tese [Doutorado em oftalmologia]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(2): 169-170, mar-abr.

Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. (2007). Clinical aspects of the Chagas' heart Disease. *International Journal of Cardiology*. Volume 115, Issue 3, 14 February, Pages 279–283

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. (2010). Chagas disease. *Lancet*. 375 (9723): 1388.

Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MOC. (2001). Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *American Heart Journal*, Volume 141, Issue 2, February. Pages 260–5.

Riddhiben P. (2014). Anisocoria-not always cause for alarm. *The journal of pediatrics*. Vol: 164 iss: 6 pg: 1497

Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. (1997). Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke*. Volume 28, issue 9, September, pages 1671-1676.

Ruskell, GL. (1970). An ocular parasympathetic nerve pathway of facial nerve origin and its influence on intraocular pressure *Experimental Eye Research*. Vol: 10 iss: 2 pages 324-330

Sander BP, Collins MJ, Scoot A. (2014). The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Experimental Eye Research*. Vol. 128, November Pages 181–189

Sanjay M, Somnath B, Shehzad N, Sunil S. (2005). Scotopic measurement of normal pupil size with the Colvard pupillometer and the Nidek auto-refractor Contact Lens and Anterior Eye Volume 28, Issue 2, June Pages 53–56

Schallenberg M, Bangre V, Steuhl KP, Kremmer S, Selbach JM, Kremmer S, Selbach JM. (2010). Comparison of the Colvard, Procyon, and Neurotics pupillometers for measuring pupil diameter under low ambient illumination *Journal of refractive surgery*. Vol: 26 iss: 2 pg: 134 -143

Schmitz S, Krummenauer F, Henn S, Dick H. (2003). Comparison of three different technologies for pupil diameter measurement *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Vol. 241(6), pp.472-477

Selbach JM, Troger J, Kieselbach (2009). Functional anatomy of the neuropeptidergic innervation of the outflow apparatus. *Neuropeptides in the Eye*, Research Signpost, pp 93 -110.

Silva MF, Maia-Lopes S, Mateus C, Guerreiro M, Sampaio J, Faria P, Castelo-Branco M. (2008). Retinal and cortical patterns of spatial anisotropy in contrast sensitivity tasks. *Vision Research* 48, 127–135

Sterin-Borda L, Goin JC, Bilder CR, Iantorno G, Hernando AC, E Borda. (2001). Interaction of human chagasic IgG with human colon muscarinic acetylcholine receptor: molecular and functional evidence. *Gut*; 49:699–705

Szabadi E. (2012). Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci*, 6 p. 94

Tamm ER, Flugel C, Stefami FH, Lutjen-Drecoll E. (1994). Nerve endings with structural characteristic of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 35: 1157-66.

Tzambazakis, A. (2006). Relation of pupillary light reflex to light intensity. *International journal of psychophysiology*. Vol: 61 iss: 3 pg: 336 -336

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003). Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 5:1553–1579.

Wang CA and Munoz DP. (2015). A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. *Current Opinion in Neurobiology*. Volume 33, August, Pages 134–140

Waterhouse J and Campbel I. (2011). Reflexes: principles and properties. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Volume 12, issue 5. May, pages 214–219

WHO. (2002). Expert Committee. Control of Chagas Disease. Brasilia, Brazil: World Health Organization.1-109. [Capturado online em 10 de abril de 2015]

WHO. (2016). [Capturado online em 02 de maio de 2016]. Chagas disease (American *trypanosomiasis*). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/

Wirtschafter JD, Volk CR, Sawchuk RJ. (1978). Transaqueous diffusion of acetylcholine to denervated iris sphincter muscle: a mechanism for the tonic pupil syndrome (Adie syndrome). *Ann Neurol.* Jul; 4(1):1-5.

Wood MJ and Thompson JP. (2011). Drugs affecting the autonomic nervous system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* Volume 12, Issue 2, February, pages 73–77

Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, Hama T. (2010). Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests. *Clinical Autonomic Research*, vol: 20 iss: 3 pg: 191 -197

Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. (1997). Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Archives of Neurology.* Volume 54, Issue 6. Pages 741-744

Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO. (1990). Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology.* Sep; 40(9): 1408-11.

Zimmerman TJ. Pilocarpine. (1981). *Ophthalmology.* January. Volume 88, Issue 1, pages 85–88

ANEXO

Aprovação da comissão de ética da Universidade de Brasília

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pupilometria dinâmica e reação a pilocarpina em pacientes com Doença de Chagas no Hospital Universitário de Brasília

Pesquisador: DIVA BERNARDES VARGAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49281115.5.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.301.193

Apresentação do Projeto:

O projeto propõe o estudo de alterações pupilares e na pressão intraocular de pacientes chagásicos.

Objetivo da Pesquisa:

- Investigar o comportamento da pupila nos pacientes chagásicos, inclusive a resposta a pilocarpina.
- Obter informações sobre a pressão intraocular em pacientes chagásicos
- Investigar alterações pupilares e na pressão intraocular nos olhos dos pacientes com Doença de Chagas que possam sugerir alterações no sistema nervoso autônomo ocular destes pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios está bem caracterizada no projeto

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresentou considerações sobre as inadequações, enviou o projeto atualizado, mas apresentou um cronograma de execução do projeto sem etapas detalhadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora fez as modificações solicitadas, mas precisa detalhar o cronograma

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 1.301.193

Recomendações:

As etapas da pesquisa precisam estar detalhadas no cronograma, pois uma pesquisa não se restringe a coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apresentar cronograma detalhado das etapas do projeto

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprovou o Parecer do Relator, alterando, contudo, sua conclusão de «pendente» para «aprovado», sem prejuízo do reajuste no cronograma da pesquisa, que deverá ser elaborado até o seu início.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_523618.pdf	13/10/2015 10:41:13		Aceito
Outros	lista_de_inadequacoes.doc	13/10/2015 10:40:34	DIVA BERNARDES VARGAS	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto-2.pdf	11/08/2015 15:47:55		Aceito
Outros	termo de responsabilidade.pdf	13/07/2015 00:39:14		Aceito
Outros	ORÇAMENTO .doc	13/07/2015 00:32:06		Aceito
Outros	termo de ciencia de inst coparticipante.pdf	13/07/2015 00:30:55		Aceito
Outros	termo de concordancia.pdf	13/07/2015 00:29:32		Aceito
Outros	termo de concordancia2.pdf	13/07/2015 00:28:12		Aceito
Outros	encaminhamento do projeto.pdf	13/07/2015 00:23:34		Aceito
Outros	Currículo Lattes (Diva Bernardes Vargas).pdf	13/07/2015 00:22:26		Aceito
Outros	Currículo Lattes (Cleudson Nery de Castro).pdf	13/07/2015 00:21:43		Aceito
Outros	carta em resposta a pendencias.pdf	13/07/2015 00:20:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/07/2015 00:17:09		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 1.301.193

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pesquisa pupila chagas.doc	22/05/2015 11:14:44		Aceito
---	----------------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 28 de Outubro de 2015

Assinado por:
Diaulas Costa Ribeiro
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: fmd@unb.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Glossário

APÊNDICE B – Gráficos

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

APÊNDICE D – Ficha da avaliação

APÊNDICE E - Quadro de dados coletados

APÊNDICE A – Glossário

Acomodação visual: mecanismo fisiológico que permite ao órgão visual adaptação necessária para que se tenha uma visão nítida a diversas distâncias.

Anisocoria: diâmetro desigual entre as pupilas do mesmo indivíduo.

Cd/m²: candelas por metro quadrado. Medida de luminância.

Hippus: flutuação no diâmetro pupilar, com movimentos de contração e dilatação. Geralmente movimentos menores de 0,25mm.

Iluminância: a Iluminância numa dada direção é a razão entre a intensidade luminosa naquela direção e a superfície aparente para o observador. A unidade é o LUX (lx) = lúmen/m².

Lúmen: unidade de medida da luz emitida por uma lâmpada.

Luminância: intensidade luminosa em uma determinada área (cd/m²).

Luxímetro: aparelho para medir a iluminância.

Midríase: dilatação da pupila.

Miose: constrição (diminuição do diâmetro) da pupila.

Pupila tônica (pupila de Adie): causada por deservação do suprimento pós-ganglionar ao esfíncter da pupila e ao músculo ciliar. Caracteriza-se pela pobre reatividade à luz, constrição tônica e redilatação lentas a um alvo próximo e hipersensibilidade a pilocarpina diluída tópica.

Pupilômetro: dispositivo que mede o diâmetro da pupila.

Reflexo fotomotor direto e consensual: reação de adaptação à luz. Expondo-se um olho à luz, ocorre constrição das pupilas dos dois olhos (miose). A resposta pupilar do olho estimulado é chamada direta, e a resposta pupilar do outro olho, consensual.

Visão escotópica: visão produzida pelo olho em condições de baixa luminosidade, que será produzida pelos bastonetes na retina.

Visão fotópica: relaciona-se com a sensibilidade do olho em condições de intensa luminosidade, e é assegurada pelos diferentes de cones existentes na retina.

APÊNDICE B – GRÁFICOS

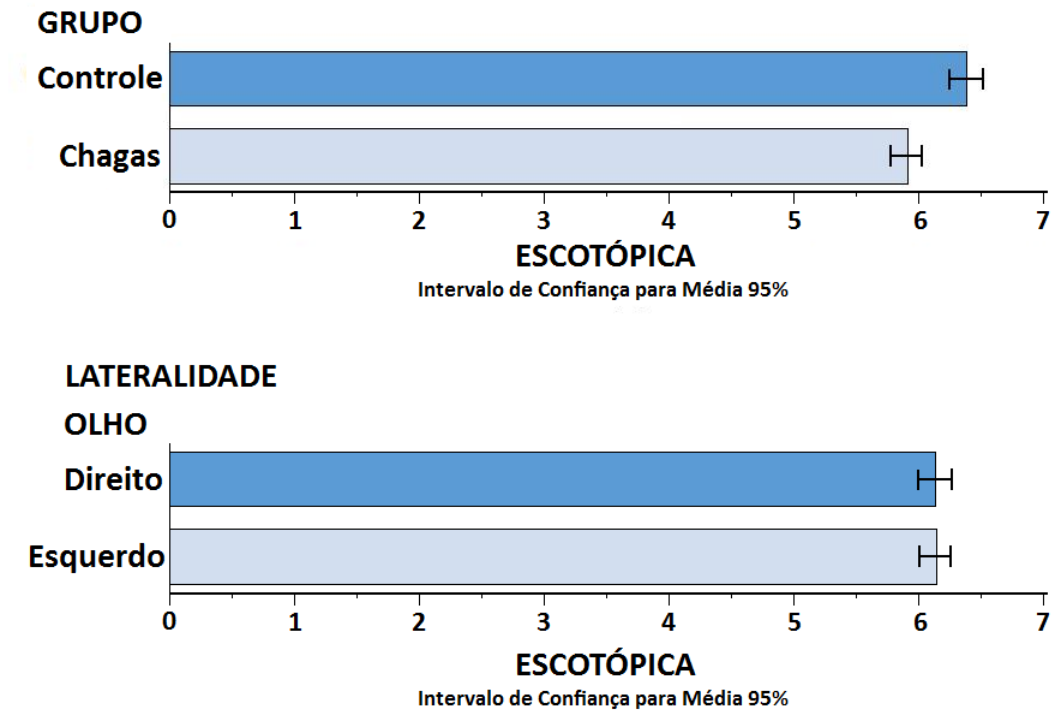


Gráfico 2 - Diâmetro pupilar escotópico

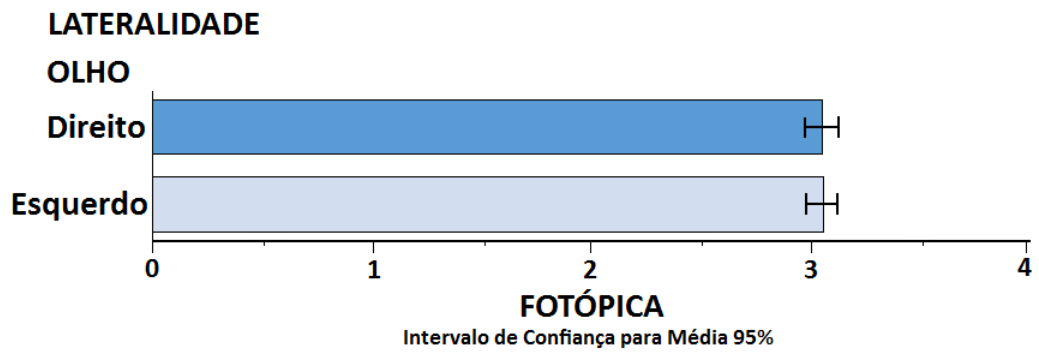
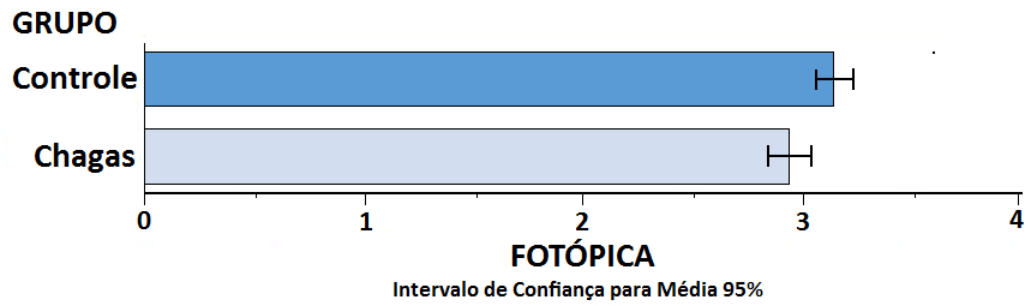


Gráfico 3 - Diâmetro pupilar fotópico

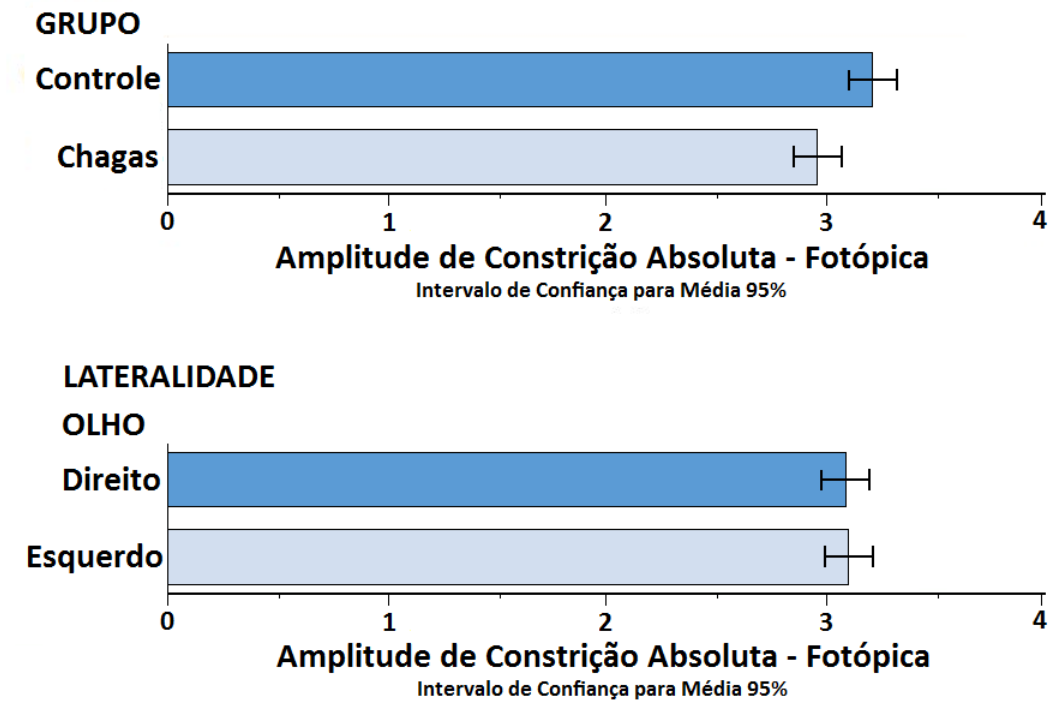


Gráfico 4 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso

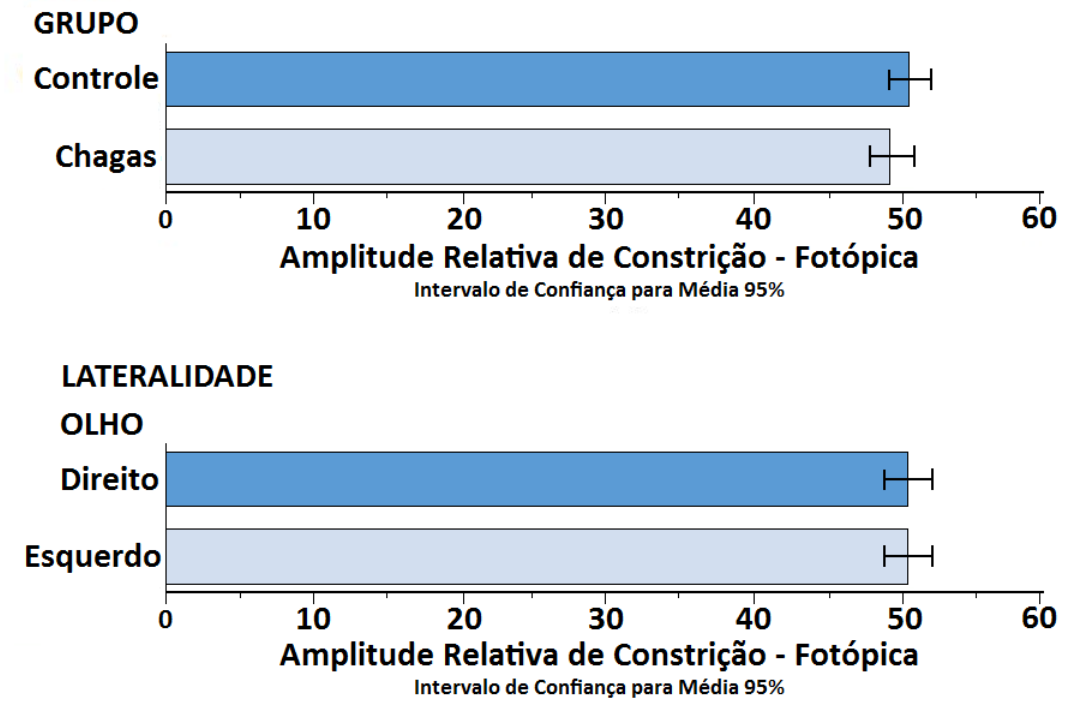


Gráfico 5 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso

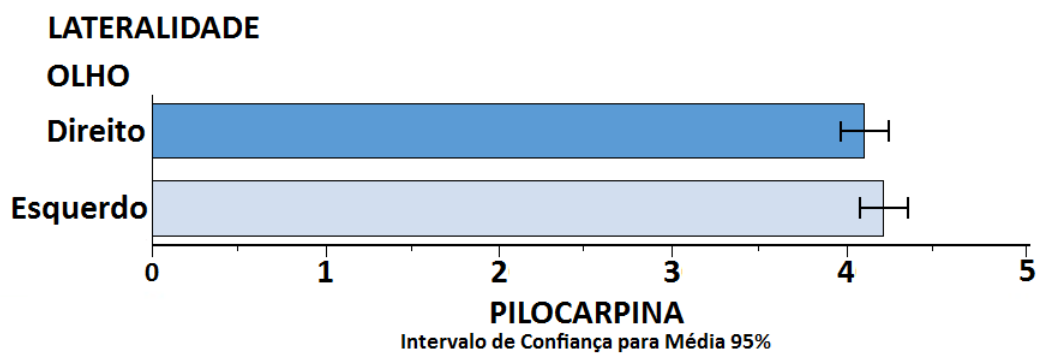
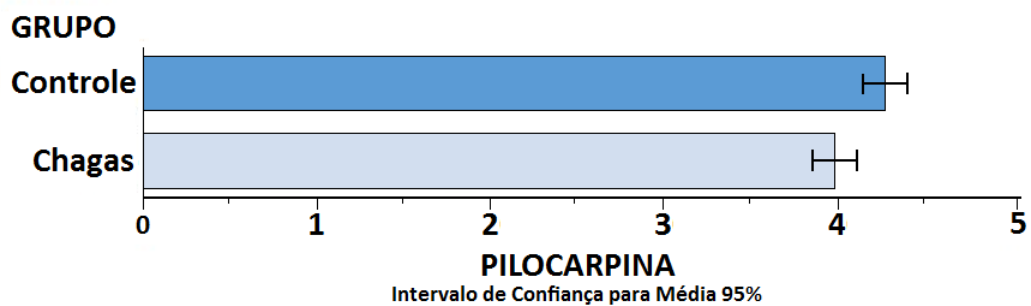


Gráfico 6 – Diâmetro pupilar após teste de hipersensibilidade à pilocarpina 0,125%

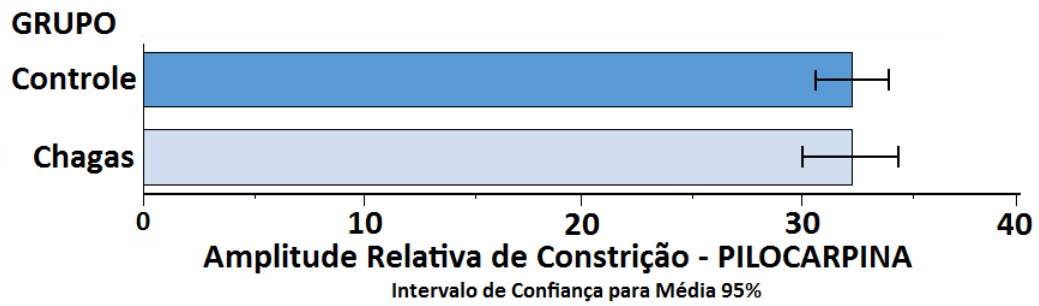


Gráfico 7 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após pilocarpina a 0,125%

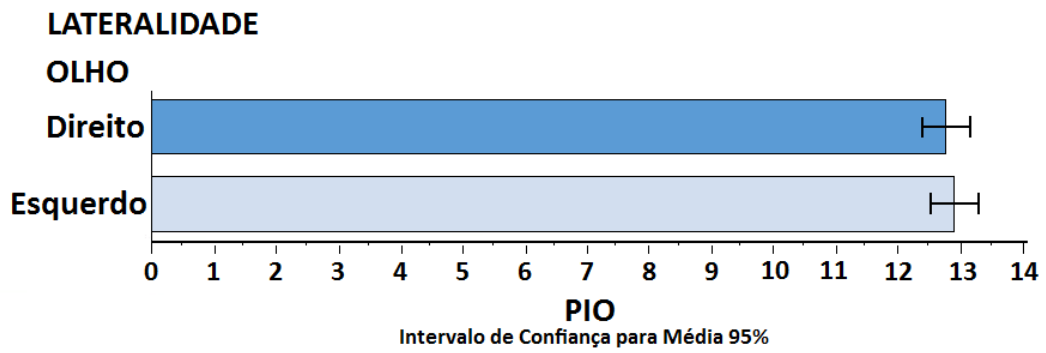
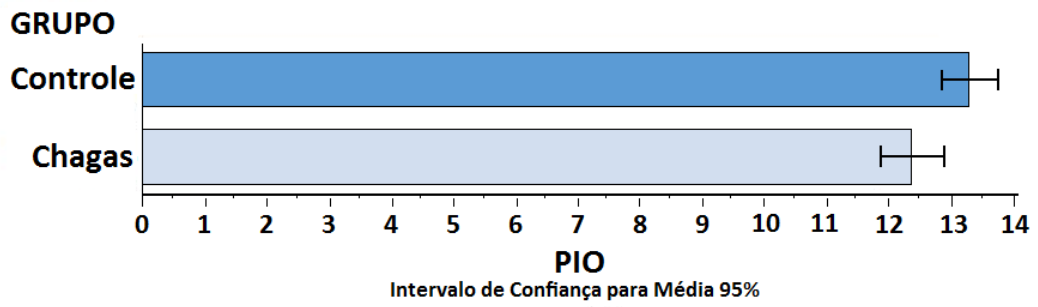


Gráfico 8 - Pressão intraocular

APÊNDICE C - TCLE

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
(NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar da Pesquisa “**Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas**”, sob a responsabilidade da pesquisadora DIVA BERNARDES VARGAS, que pretende:

- a. Investigar o comportamento da pupila nos pacientes chagásicos, inclusive a resposta a pilocarpina.
- b. Obter informações sobre a pressão intraocular em pacientes chagásicos
- c. Investigar alterações pupilares e na pressão intraocular dos pacientes com doença de Chagas que possam sugerir alterações no sistema nervoso autônomo ocular destes pacientes.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de realização de 02 sorologias para doença de Chagas, realizadas com métodos diferentes, eletrocardiograma, raios-X de tórax ou outro exame que avalie a área cardíaca, esofagograma e enema opaco, ou outros exames que possam avaliar a presença de dilatação do esôfago ou intestino, para os pacientes; e 01 sorologia para doença de Chagas, realizadas com métodos diferentes, para os participantes do grupo comparativo.

Todos os participantes serão submetidos à pupilometria em condições escotópicas (escuro) e fotópicas (claro), além da avaliação da resposta ao colírio de pilocarpina diluída a 0,1% em ambos os olhos e medida da pressão intraocular.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são ardência ocular discreta e transitória após pingar o colírio de pilocarpina. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a investigação sobre comprometimento ocular, secundário a uma possível deservação parassimpática da musculatura da íris e corpo ciliar na doença de Chagas.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, S/N, Asa Norte, Brasília - DF CEP: 70.904.970, pelos telefones 61 3107.0085 ou 55 61 3107.0081.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____,
fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

_____ Assinatura do participante

_____ Assinatura do Pesquisador

Responsável

Data: ___/___/___

Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar



Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina-UnB (61) 3107-1918 Endereço eletrônico: cepfm@unb.br

APÊNDICE D - FICHA DA AVALIAÇÃO

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Pupilometria dinâmica e reação a pilocarpina em pacientes com doença de Chagas**

PESQUISADORA: Diva Bernardes Vargas

FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 7391- DF

Data: ____/____/_____

Participante:

Data de nascimento ____/____/_____ Sexo: M F

Doença de Chagas? Sim Não Data do diagnóstico: _____

IFI HAI Q EIE

Xenodiagnóstico _____

Tratamento: sim não qual: _____ Tempo: _____

AV informada

Trauma orbitário ou cirurgia intraocular: S N Herpes ocular: S N

Glaucoma: S N

DM: S N HIV: S N Alcoolismo crônico: S N

Antidepressivos: _____ Colírios: S N _____

Outros medicamentos:

Outras doenças (Esclerose Múltipla/Sífilis/Parkinson):

PIO: OD OE

Pupila

Anisocoria:

Morfologia: OD _____ OE _____

Escotópica: OD _____ OE _____

Fotópica: OD _____ OE _____

Reação a pilocarpina: OD: _____ OE: _____

APÊNDICE E – QUADRO DE DADOS COLETADOS

Pacientes com doença de Chagas														
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	Data do Diagnóstico	Anisocoria	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E	XENO
1	M	14/07/67	48	01/07/2000	NÃO	5	5	2	2	2	2	11	11	NÃO
2	M	10/10/74	41	01/07/2002	NÃO	5	5	3	3	3,5	3,5	12	12	NÃO
3	M	28/12/72	43	01/07/2012	NÃO	6	6	2	2	3	3	8	8	NÃO
4	F	10/12/82	33	01/07/2006	SIM	6	6,5	3	3,3	5	5	16	16	POS
5	F	21/01/67	49	01/07/1996	NÃO	5	5	3	3	3	2,5	10	10	NÃO
6	F	24/06/67	48	01/07/1996	SIM	4	7	3	3	3	4	18	18	NÃO
7	F	01/01/75	41	01/07/1997	SIM	7	6	3	4	6	5	12	12	NÃO
8	F	03/06/62	53	01/07/2000	SIM	6	5	3	3,5	6	4	16	16	NÃO
9	M	17/08/75	40	01/07/2013	SIM	6	6,5	3	2,5	4	4	14	16	NÃO
10	M	10/12/76	39	01/07/2004	NÃO	6,5	6,5	3	3	5	5	8	8	NÃO
11	M	13/11/65	50	01/07/2009	NÃO	6,5	6,5	3	3	4	4	10	10	NÃO
12	F	13/04/69	47	01/07/2012	SIM	7	6	2	3	3	3	20	16	NÃO
13	F	10/08/54	61	01/07/1985	SIM	7	6	4	3	3	4	11	12	NÃO
14	F	14/12/50	65	01/07/1996	NÃO	4	5	2	2	2	2	11	10	NÃO
15	F	17/12/57	58	01/07/2005	NÃO	5	5	3	3	3,5	3,5	11	11	NÃO
16	M	22/07/76	39	01/07/2006	NÃO	7	7	4	3	4	4	12	10	NÃO
17	F	28/10/67	48	01/07/2000	NÃO	5	5	2	3	4	3,3	10	10	NÃO
18	F	13/05/70	45	01/07/2003	NÃO	6	6	3	3	4,5	4,5	10	10	POS
19	M	04/08/69	46	01/07/1997	NÃO	6	6	2	2	2	4	10	10	NÃO
20	M	09/11/70	45	01/07/1997	NÃO	7	7	3	3	4,5	4,5	11	10	NÃO
21	M	14/02/77	39	01/07/1997	NÃO	7	7	4	3	4,5	4	14	14	NÃO
22	M	08/11/71	44	01/07/1997	NÃO	7	7	3	3,5	4	4	18	18	NEG
23	F	16/05/71	44	01/07/1971	NÃO	7	7	3	3	6	6	14	14	NÃO
24	M	07/05/72	43	01/07/2005	SIM	7	6,5	2	2,5	4	5	14	13	NÃO
25	M	13/02/54	62	01/07/2015	SIM	6	5,5	3	2,5	4	4	11	12	NEG
26	M	21/01/69	47	01/07/2004	NÃO	4	4	2	2,5	3	3	16	16	NEG
27	F	02/04/50	66	01/07/2004	NÃO	4	4	3	3	3	3	18	14	NEG
28	F	19/09/76	39	01/07/2015	NÃO	5,5	5,5	3,5	3,5	4	4	10	10	NÃO
29	F	08/11/97	18	01/07/2008	NÃO	6	6	3	3	4	4,5	14	14	NEG
30	F	11/10/89	26	01/07/2013	SIM	7	8	5	6	6,5	6,5	11	11	NEG
31	F	25/01/79	37	01/07/2010	SIM	6	5	2,5	2,5	4	4	18	18	POS
32	F	16/01/61	55	16/01/1979	SIM	5,5	6	2,5	3	3,5	3,5	14	14	NÃO
33	F	27/09/73	42	01/07/2005	NÃO	3	3	2	2	2	3	14	14	NÃO
34	F	01/11/73	42	01/07/2000	NÃO	7	7	4	3	5	6	18	18	NÃO
35	M	18/10/53	62	01/07/2015	NÃO	6	6	3	3	4,5	5	12	12	NÃO
36	F	09/06/73	42	01/07/2005	NÃO	5	5	4	2	4	5	14	14	NÃO
37	F	10/08/54	61	01/07/1997	SIM	7	6	3	3	3	4	12	12	NEG
38	F	24/05/70	45	01/07/1997	SIM	5,5	6	2,5	3	4	4	11	11	NÃO
39	M	06/03/72	44	01/07/2000	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	10	NÃO
40	M	15/05/80	35	01/07/1999	SIM	6	6,5	3	3,5	4	4,5	10	10	POS
41	M	08/08/72	43	01/07/2013	SIM	5	6,5	3	2	3	4	10	13	NEG
42	M	15/08/66	49	01/07/2008	NÃO	6	6	3	3	3	4	14	16	NEG
43	M	09/11/53	62	01/07/1986	NÃO	5,5	5,5	2,5	2,5	2	2,5	10	10	NÃO
44	M	13/06/72	43	01/07/2012	SIM	6	5	2	2	4	4	14	16	NEG
45	F	22/08/73	42	01/07/2015	NÃO	7	7	3	3	5	5	14	14	POS
46	M	11/03/60	56	01/07/2014	NÃO	6	6	3	3	5	5	11	11	POS
47	M	04/06/75	40	01/07/2014	NÃO	6	6	2,5	3	4,5	5	10	10	NÃO
48	M	07/12/68	47	01/07/2002	NÃO	6	6	2	3	2	5	10	10	NÃO
49	F	17/09/82	33	01/07/2011	NÃO	6	6	2	2	3	4	12	12	NEG
50	F	11/03/76	40	01/07/2000	NÃO	6	6	3,5	3,5	4	4	12	12	NÃO
51	M	19/05/81	34	01/07/2010	NÃO	7	7	3	3	5	5	20	22	NEG
52	F	18/09/80	35	01/07/2006	NÃO	7	7	4	3	5	5	10	11	NEG
53	F	12/01/70	46	01/07/2002	NÃO	6	6	3	3	3	4	16	16	POS
54	F	07/03/79	37	01/07/2009	NÃO	7	7	4	4	5	4	8	8	NEG
55	F	23/01/70	46	01/07/1997	NÃO	6	6	4	4	3	4	6	6	NÃO
56	F	21/06/66	49	02/07/2005	NÃO	6	6	3,5	3,5	4	4	8	9	NÃO
57	F	12/06/76	39	01/07/2014	NÃO	5,5	5,5	3	3	2,5	2,5	10	11	NEG
58	F	06/08/68	47	01/07/1995	NÃO	5	6	2	2	4	4	10	10	POS
59	F	27/10/48	67	01/07/2009	NÃO	4	4	2	2	3	3,5	16	18	NÃO
60	F	02/08/53	62	01/07/1991	SIM	5	6	2,5	2,5	3	3	10	10	NEG
61	F	03/05/51	64	01/07/1980	NÃO	6	6	3	3	3	3	8	8	NEG
62	F	09/01/70	46	01/07/1992	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	11	NEG
63	F	10/07/70	45	01/07/2004	NÃO	6	6	2,5	2,5	4	4	12	12	NEG
64	F	12/05/71	44	01/07/2015	NÃO	7	7	3,5	3	5,5	5,5	8	8	NEG
65	F	11/03/68	48	01/07/1992	NÃO	4	4	3	3	4	3	14	14	NEG
66	F	06/08/72	43	01/07/2005	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	10	POS
67	F	18/12/68	47	01/07/1990	NÃO	6,5	6,5	2	2	4	4	10	10	POS
68	M	21/11/61	54	01/07/2015	NÃO	6	6	3	3	5	5	14	14	NÃO
69	M	23/06/67	48	01/07/1998	NÃO	5,5	5,5	3	3	2	3	17	16	NÃO

Pacientes com doença de Chagas														
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	Data do Diagnóstico	Anisocoria	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E	XENO
70	M	24/04/60	56	01/07/1955	NAO	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	11	11	NAO
71	M	16/12/72	43	01/07/1990	NAO	6	6	2	2	4	4	16	16	NEG
72	F	24/01/81	35	01/07/2006	NAO	6,5	6,5	4	4	5	6	14	12	NEG
73	F	29/05/48	67	01/07/2015	SIM	6	5	3	3	3	3	18	20	NAO
74	F	12/09/78	37	01/07/2011	NAO	6	6	3	3	3	3	10	10	POS
75	F	08/09/77	38	01/07/2005	NAO	5	5	3	3	4	4	15	17	NAO
76	F	15/04/76	40	01/07/2005	SIM	7	6	4	4	7	7	11	11	POS
77	F	24/06/61	54	01/07/1995	NAO	6	6	3	3	4	4,5	11	11	NAO
78	F	12/06/70	45	01/07/2006	SIM	6	5,5	3	3	4	4	10	11	NEG
79	F	08/01/72	44	01/07/1999	NAO	5	5	3	3	3	2,5	12	10	NEG
80	F	12/11/72	43	01/07/2002	SIM	5	6	4	2	5	4	11	11	POS

Grupo comparativo														
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E			
1	M	19/02/64	52	6,5	6,5	2,5	2,5	3,5	3,5	16	15			
2	M	09/01/72	44	7,5	7,5	4	4	5	5	11	11			
3	F	27/07/81	34	7,5	7,5	3,5	3,5	4,5	4,5	16	16			
4	F	28/08/51	64	5	5	2	3	3	4	11	11			
5	M	01/08/72	43	7	7	3,3	3,5	5	5	14	14			
6	M	05/01/70	46	7,5	7,5	3	3	6	4,5	10	10			
7	F	28/03/72	44	5,5	5,5	3,5	3,5	3	3	16	17			
8	F	05/05/74	41	6	6	2	2	4	4	17	16			
9	M	11/01/67	49	6	6	2,2	2,5	4	4	10	10			
10	M	11/03/82	34	6	6	3	3	4	4,5	11	11			
11	F	07/06/76	39	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	10	10			
12	M	05/04/61	55	8	8	4	4	7	6	10	10			
13	F	26/01/83	33	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	12	12			
14	M	10/01/69	47	7,5	7,5	4	4	6	6	14	14			
15	M	15/11/68	47	7	7	3,5	3,5	5	5	11	11			
16	M	15/10/65	50	6	6	2,5	2,5	5	5	10	10			
17	M	27/01/72	44	6,5	6,5	3	3	4,5	5	10	10			
18	F	10/03/59	57	6	6	3	2	3	3	12	12			
19	F	01/07/56	59	5,5	5,5	3	3	4	4,5	16	16			
20	F	04/06/73	42	6,5	6,5	3	3	5	5	14	14			
21	F	07/07/79	36	6,5	6,5	2,5	2,5	4	4	10	10			
22	F	10/12/70	45	7	7	3	3	4	4	15	15			
23	F	02/01/75	41	5,5	6	3,5	4	4	5	11	11			
24	M	09/06/61	54	7	7	3	3	5	4	16	16			
25	M	16/09/47	68	6,5	6,5	3	4	3,5	4	10	12			
26	M	01/02/62	54	7	7	3,5	3,5	4	4	18	18			
27	M	16/08/56	59	6	6	3	3	4,5	4,5	12	12			
28	F	06/01/63	53	5,5	5,5	2,5	3	2,5	3	14	14			
29	F	10/03/54	62	5	5	2,5	2,5	3	3	10	10			
30	M	05/03/66	50	7	7	3	3	4	4	10	10			
31	F	02/01/66	50	7,5	7,5	4	4	5	5	16	16			
32	F	01/07/81	34	7	7	3	3	5	5	12	12			
33	F	24/02/86	30	7,5	7,5	3	3	5	5	12	12			
34	M	01/02/85	31	7	7	3	3	4	4,4	16	14			
35	F	26/10/85	30	6	6	3	3	5	5	14	14			
36	F	15/04/60	56	5,5	5,5	3	3	4,5	4,5	10	10			
37	F	06/12/84	31	7	7	3,5	3,5	5	5	18	18			
38	F	17/12/93	22	8	8	4	3	4	3	10	10			
39	F	16/10/65	50	7	7	4	4	5	4,6	12	11			
40	F	01/03/92	24	7,5	7,5	4	4	5	6	14	14			
41	F	02/03/65	51	7	7	4	4	5	5	10	10			
42	F	11/05/68	47	7	7	3	3	3	3	14	14			
43	F	10/04/44	69	5	5	3	3	4	4	16	16			
44	F	13/10/52	63	5	5	3	3	3,5	4,5	20	21			
45	F	06/08/74	41	6	6	3	3	4,5	5	14	14			
46	F	06/11/52	63	6	6	3	3	4	4	11	11			
47	F	02/08/68	47	5	5	3	3	3,5	3,5	11	11			
48	F	21/06/57	58	6,5	6,5	3	3	4	4	20	22			
49	F	03/03/67	49	5,5	5,5	2,5	2,5	3,5	3,5	18	19			
50	F	03/07/65	50	6	6	3	3	4	4,5	14	14			
51	F	17/01/70	46	5,5	5,5	2,5	2,5	3,5	3,5	11	11			
52	F	07/07/71	44	6,5	6,5	4	4	3	3	10	11			
53	F	30/01/98	18	7,5	7,5	3,5	3,5	6	6	12	12			
54	F	28/02/66	50	6	6	3	3	3	3,5	19	18			
55	M	24/08/61	54	5,5	5,5	2,5	2,5	3	3	12	12			
56	F	19/06/78	37	6,5	6,5	2,5	2,5	4	4	14	16			
57	F	14/07/67	48	7	7	4	4	5,5	6	14	14			
58	F	10/07/75	40	7,5	7,5	3	3	5	5	16	16			
59	M	30/06/96	19	7,5	7,5	4,5	4,5	6,5	6,5	14	14			
60	F	24/01/83	33	7,5	7,5	4,5	4,5	5	5	10	10			
61	F	27/01/66	50	4,5	4,5	2,5	2,5	4	4	14	14			
62	M	06/11/87	28	6	6	2,5	2,5	3,5	3,5	14	14			

Grupo comparativo											
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E
63	F	14/06/59	56	5,5	5,5	4	4	3	3	10	10
64	F	16/02/84	32	6	6	3	3	2	3	9	9
65	F	04/06/72	43	5,5	5,5	3	3	4	4	14	14
66	M	08/07/81	34	7	7	4	4	5,5	5,5	20	20
67	F	06/05/76	39	6	6	2,5	2,5	6	5,5	12	14
68	F	23/12/58	57	6	6	2,5	2,5	3,5	3,5	20	20
69	F	28/07/58	57	5,5	5,5	2,2	2,5	3	3	10	10
70	F	01/07/57	58	7	7	3,5	3,5	5	5	10	10
71	F	18/09/56	59	5	5	2,5	2,5	3	3	15	17
72	F	18/08/84	31	7	7	3	3	5,5	5,5	15	14
73	F	14/10/78	37	6,5	6,5	3	3	5	5	12	12
74	M	22/10/71	44	5,5	5,5	3	3	4	4	14	14
75	F	19/02/54	62	7	7	3,5	3,5	5	5	10	10
76	F	01/07/46	69	6	6	2,5	2,5	4	4	16	14