

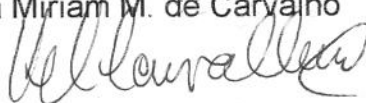
Marcelo Torigoe

**Avaliação da camada de fibras nervosas da
retina em pacientes com Doença de Alzheimer,
utilizando o método do polarímetro de varredura a
laser.**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Oftalmologia do aluno **Marcelo Torigoe**.

Campinas, 18 de julho de 2001.

Profa. Dra. Keila Miriam M. de Carvalho
Orientadora



Campinas

2001

resumo

- i -



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Marcelo Torigoe

**Avaliação da camada de fibras nervosas da retina
em pacientes com Doença de Alzheimer, utilizando
o método do polarímetro de varredura a laser.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para Obtenção do Título de
Mestre em Ciências Médicas, área de
Oftalmologia.

Orientadora: Prof. Dra. Keila Mirian Monteiro de Carvalho.

Co-orientador: Prof. Dr. Jaime Antunes Maciel Jr.

Campinas

2001

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DÁ FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

T632a

Torigoe, Marcelo

Avaliação da camada de fibras nervosas da retina em pacientes com doença de Alzheimer , utilizando o método do polarímetro de varredura a laser / Marcelo Torigoe. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientadores : Keila Mirian Monteiro de Carvalho, Jaime Antunes Maciel Júnior

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Demencia. 2. Visão. 3. Senilidade. 4. Olhos. I. Keila Mirian Monteiro de Carvalho. II. Jaime Antunes Maciel Júnior. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Keila Míriam M. de Carvalho

Membros:

1. Profa. Dra. Maria Rosa Bet. de M. Silva
2. Prof. Dr. Vitor Paulino Costa
3. Profa. Dra. Keila Míriam M. de Carvalho

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 18/07/03

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Hiromitsu e Noiko, pelo amor e apoio que me oferecem.

A minha esposa Andréa e a minha filha Rafaela, que representam a razão da minha motivação.

AGRADECIMENTOS

À existência da Oftalmologia, por ser tão bela e excitante.

À Professora Dra. Keila Mirian Monteiro de Carvalho, pela orientação e oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Professor Dr. Jaime Antunes Maciel Jr., pelo apoio e orientação.

Ao Professor Dr. Newton Kara José, pelo apoio e incentivo.

À Professora Dra. Edméia Temporini Nastari, pelo apoio e ajuda.

À Dra. Andréa Mara Simões Torigoe, pela ajuda e incentivo em todos os passos deste trabalho.

Ao Professor Dr. Vital Paulino Costa pelo apoio e amizade.

Ao Professor Dr. Ricardo Nitrini, pela colaboração e apoio.

À equipe estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela assessoria.

Aos sujeitos do estudo, sem os quais não seria possível a realização deste estudo.

À FAPESP, pelo auxílio pesquisa que permitiu a aquisição do laser confocal polarizado.

“Não acredite em qualquer coisa só porque ela foi dita, nem em tradições só porque vêm sendo transmitidas desde a Antigüidade; nem em boatos como esses; nem nos escritos dos sábios porque os sábios os escreveram; nem em fantasias que podemos suspeitar nos terem sido inspiradas por um Devo; nem em inferências tiradas de alguma suposição causal que possamos ter feito; nem no que parece ser uma necessidade analógica; nem na mera autoridade de nossos professores e mestres.

Acredite quando o escrito, a doutrina, ou o que é dito é corroborado pela razão e pela consciência”.

Gautama Buddha.

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO.....	xxv
1. INTRODUÇÃO.....	29
1.1. Doença de Alzheimer.....	31
1.2. Histórico.....	35
1.3. Prevalência e Epidemiologia.....	41
1.4. Manifestações clínicas.....	43
1.5. Alterações Instrumentais.....	51
1.6. Critérios Diagnósticos.....	55
1.7. Avaliação Neuropsicológica.....	69
1.8. Neurofisiologia.....	71
1.9. Neuroimagem.....	73
1.10. Avaliação Laboratorial.....	77
1.11. Alterações Visuais.....	79
1.12. Estudo da Camada de Fibras Nervosas.....	85
2. OBJETIVOS.....	101
3.1. Geral.....	103
3.2. Específicos.....	103
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	105
3.1. Casuística.....	107
3.2. Aspectos Éticos.....	115

	Pág.
3.3. Condições Técnicas.....	115
3.4. Condições do Registro.....	121
4. METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	125
5. RESULTADOS.....	129
6. DISCUSSÃO.....	141
7. CONCLUSÃO.....	151
8. SUMMARY.....	157
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	161
10. ANEXOS.....	201

LISTA DE ABREVIATURAS

ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
CDR	Clinical Dementia Rating
CFN	Camada de Fibras Nervosas
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10
DA	Doença de Alzheimer
DSM-III	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders-III
EEG	Eletro-encéfalografia
F	Feminino
GDS	Global Deterioration Scale
M	Masculino
Max	Máximo
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
Min	Mínimo
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
N	Número
nm	Nanômetro
ms/ano	Milisegundo/ ano
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

PET	Pósitron Emission Tomography
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Single Photon Emission Tomography
TCO	Tomografia de coerência óptica
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

	Pág.
TABELA 1 Comparação do sexo entre os grupos.....	131
TABELA 2 Comparação entre idade e grupos.....	133
TABELA 3 Resultados dos testes de comparação entre os grupos e estatísticas descritivas para olhos direito e esquerdo.....	133

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1 Representação esquemática do princípio da polarimetria de varredura a laser	93
FIGURA 2 Imagem capturada através do polarímetro de varredura a laser	97

RESUMO

resumo

- XXV -

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência e afeta milhões de pessoas no mundo, aumentando sua prevalência com o aumento da expectativa de vida da população mundial.

É caracterizada por uma deterioração da memória, linguagem, coordenação motora e reconhecimento visual. Existem evidências anátomo-funcionais do acometimento no sistema visual periférico (retina e nervo óptico), onde são observadas uma diminuição da camada de células ganglionares da retina e no número de axônios no nervo óptico.

Este estudo tem por objetivo comparar os resultados obtidos na avaliação da camada de fibras nervosas, utilizando o método do polarímetro de varredura a laser, em pacientes com doença de Alzheimer e indivíduos normais da mesma faixa etária.

Estudou-se prospectivamente 31 indivíduos considerados neurologicamente normais e 11 indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) provável.

Através da análise dos vários parâmetros, comparando-se os dois grupos estudados, observou-se uma diminuição discreta na camada de fibras nervosas preferencialmente no quadrante superior no grupo de pacientes com DA.

Apesar das diferenças observadas neste estudo, apresentarem uma diminuição discreta da camada de fibras nervosas em pacientes com DA, estudos posteriores ampliados deverão ser realizados para confirmar tais observações.

1.INTRODUÇÃO

1.1 – DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência com idade avançada, sendo caracterizada clinicamente pela deterioração da cognição denominada amnésica quando relacionada à memória e afásica quando relacionada à linguagem, apráxica em relação à capacidade motora, agnósica em relação ao não reconhecimento de imagens, e neuropatologicamente por atrofia cerebral generalizada com presença de emaranhados neurofibrilares e placas senis (DE AJURIAGUERRA & TISSOT, 1966; CONSTANTINIDIS & TISSOT, 1979; RICHARD, 1982).

Atualmente, o diagnóstico de DA definitiva depende da combinação de um quadro clínico de demência progressiva e confirmação histopatológica do tecido cerebral. O diagnóstico de DA provável pode ser realizado através de critérios clínicos, como a história clínica característica, achados compatíveis observados ao exame físico e mental e a exclusão de outras doenças que mimetizam a DA (MCKHANN et. al., 1984).

Segundo o manual estatístico e diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM III-R), os critérios de diagnóstico para demência incluem evidências de comprometimento da memória ou qualquer outra função intelectual, bem como alterações na personalidade, distúrbios que devem ser suficientes para interferir com as atividades usuais ou seu relacionamento pessoal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987).

Outra definição comum da demência é o declínio da memória e outras funções cognitivas determinado por uma história de redução na performance e

por uma anormalidade observada ao exame clínico ou em testes neuropsicológicos em comparação ao nível prévio destas funções no paciente (MCKHANN et. al., 1984).

Vários autores consideram a demência uma exacerbação ou aceleração do processo natural de envelhecimento do cérebro, porém não há confirmação científica que o envelhecimento seja uma doença ou que a DA seja o resultado de um envelhecimento natural (RICHARD, 1982). Alguns consideram que as alterações observadas nos cérebros de pessoas idosas, como o aumento de lipofuscina, sejam fisiológicas e representem um envelhecimento normal, entretanto alterações anatômicas degenerativas do cérebro, como placas senis e emaranhado neurofibrilar, com ou sem demência clínica, seriam patológicas (DE BONI & CRAPPER, 1980).

As alterações clínicas da demência aparecem quando a densidade das alterações degenerativas ultrapassam um limiar considerado fisiológico (CONSTANTINIDIS, 1978). Estas considerações refletem as dificuldades envolvidas em qualquer estudo comparativo de envelhecimento normal e DA sob o aspecto clínico, neuropatológico e neuroquímico.

Estudos neuropatológicos evidenciaram um amplo espectro de alterações anatômicas e fisiológicas no sistema nervoso central (S.N.C.) de pacientes com DA. Estas alterações ocorrem na morfologia cerebral e incluem depleção de neurotransmissores, redução no fluxo sanguíneo cerebral e alterações na atividade bioelétrica do córtex cerebral (KHACHATURIAN, 1985). Estas alterações são qualitativamente similares, porém quantitativamente mais intensas na DA que as alterações associadas com a senescência (COLEMAN & FLOOD, 1987). A redução da densidade neuronal no sistema nervoso central nos pacientes com DA é maior que a diminuição da

densidade neuronal que ocorre na senescência normal (COLEMAN & FLOOD, 1987). A magnitude da perda neuronal induzida pela DA varia com a região cortical, sendo maior nos lobos temporais e parietais e menos severa, porém ainda significativa, no lobo occipital (aproximadamente 20% maior que a população normal) (MOUNTJOY et. al., 1983).

Existem alterações relacionadas à DA no sistema visual periférico, como na retina e nervo óptico, com diminuição de duas a três vezes no número de células ganglionares (BASSI et. al., 1987) e nos axônios das células ganglionares (HINTON et. al., 1986). Além disso, a razão escavação - papila pode estar aumentada em pacientes com DA (TSAI, RITCH & DAVIDSON, 1988). Entretanto, DAVIES et. al. em 1995 não observaram diferença significativa na perda do número de axônios em pacientes com DA. CURCIO & DRUCKER, 1993 não observaram perda de células ganglionares induzidas pela DA, embora tenham descrito perda de 25% na densidade das células ganglionares na fóvea e na região nasal, tanto em pacientes com demência, quanto em pacientes-controle com idade entre 66 e 86 anos. Há alterações funcionais das células ganglionares induzidas pela DA evidenciadas por perda de campo visual (TRICK et. al., 1995) e por alterações eletrofisiológicas observadas no eletrorretinograma por padrão alternado e potencial visual evocado (TRICK, BARRIS & BIKLER-BLUTH, 1989).

1.2 – HISTÓRICO

A História da Doença de Alzheimer inicia-se no final do século XIX, em 1892, quando *BLOCK & MARINESCO descobriram as placas senis.

*BLOCK, R. & MARINESCO, A. *apud* TERRY, R.D., KATZMAN, R. & BICK, K. L. – Alzheimer Disease, LIPPINCOTT-RAVEN publishers, primeira edição, USA, 1-8, 1993.

A entidade que hoje conhecemos como DA foi inicialmente descrita quando ALOIS ALZHEIMER publicou em 1907 um caso de demência pré-senil em uma mulher de 51 anos, residente no sudeste da Alemanha.

Alzheimer não designou seu nome para a patologia que descreveu, sendo esta uma ação de EMIL KRAEPELIN (1910).

BONFIGLIO em 1908 e PERUSINI em 1910 publicaram estudos que tentavam diferenciar os achados clínicos e patológicos da entidade descrita inicialmente por Alzheimer, da demência senil simples ou da demência arterosclerótica.

OSKAR FISCHER em 1907 descreveu uma entidade que chamou presbiofrenia, a qual era clinicamente e patologicamente semelhante aos casos estudados por Alzheimer, sendo que a presença de uma necrose miliar difusa com ausência de placas foi o substrato anatômico sugerido para a presbiofrenia.

SIMCHOWITZ em 1914, que integrou o grupo de estudos chefiado por Alzheimer em Munique de 1907 a 1910, considerou a entidade em estudo como uma forma especial de demência senil, porém totalmente distinta da demência arterosclerótica, descrevendo em 1924 a presença de placas senis como alterações anatômicas cerebrais em pacientes com características clínicas de DA, sendo que estas não foram encontradas na demência senil simples, propondo que a demência observada por Alzheimer tratava-se de uma nova doença.

Em 1912, FULLER & KLOPP questionaram se a entidade sugerida por Alzheimer seria uma fase da demência senil, uma demência senil precoce ou uma demência senil atípica.

Em 1936, JERVIS & SOLTZ discutiram a chamada forma juvenil da DA, observando casos descritos por SCHNITZLER em 1911, com demência

em paciente com 32 anos, LAFORA em 1911, em paciente com 36 anos e MALAMUD & LOWENBERG em 1929 que descreveram um caso de demência em uma criança de 7 anos, relatando que não seriam os encontros patológicos, mas a sintomatologia clínica a principal determinante para o diagnóstico final.

CRITCHLEY em 1931 comentou que a DA tratava-se de uma demência senil prematura cuja morbidade e severidade não estavam definidos.

Em 1940, McMENEMEY descreveu que apesar das tentativas, ainda não havia sido estabelecida uma clara distinção entre DA e as manifestações da normal involução cerebral.

Entre 1940 e 1980, os avanços nas técnicas de avaliação patológica, incluindo estudos histoquímicos e citoquímicos contribuíram para a definição da DA.

Em 1966, DE AJURIAGUERRA & TISSOT realizaram a análise qualitativa estrutural e clínica de diferentes tipos de demência, aplicando o método de Piaget da psicologia genética para o estudo da senescência. Esta abordagem clínica foi complementada através de abordagens funcionais por RICHARD, DROZ & BIZZINI, 1984. Ao mesmo tempo, outras pesquisas eram realizadas sob o aspecto neurológico, neuropsicológico, psiquiátrico e social (GRAVES et. al., 1990; KUMAR et. al., 1991). Posteriormente, as alterações anatômicas foram reforçadas por achados ultraestruturais e bioquímicos, imunológicos, genéticos e pesquisas epidemiológicas (CHAKRAVARTI, SLAUGENHAUPT & ZUBENKO, 1989; ARAGA et. al., 1990).

Aspectos neurofisiológicos foram definidos com o auxílio do eletroencefalograma, complementados por estudos circulatórios e metabólicos cerebrais, orientados com o estudo da tomografia computadorizada e da

tomografia de emissão de pósitrons (MAcGEER, 1986; DELACOSTE & WHITE, 1993).

1.3 – PREVALÊNCIA E PIDEMIOLOGIA

A prevalência da Doença de Alzheimer na população geral varia de 3%, segundo TERRY, 1976 a 1%, segundo WISNIEWSKI, 1981. Entre os indivíduos com 65 anos ou mais, cerca de 10 a 15% podem apresentar algum tipo de demência. Nos indivíduos acima de 80 anos a incidência de demência excede 15% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1981), sendo que metade a dois terços destas são do tipo Alzheimer.

De acordo com o estudo alemão de WERNICKE & REISCHIES, 1994 a prevalência de demência entre 90 a 95 anos é de 45%. Em outro estudo canadense, EBLY et. al., 1994 encontraram prevalências de 40,4% em indivíduos com idade entre 90 e 94 anos e 58,6% acima de 95 anos. Como a população mundial vem envelhecendo, seria possível estimarmos um aumento progressivo da quantidade de idosos com sinais de demência. NITRINI, em 1999 realizou um estudo epidemiológico em Catanduva, município do interior do Estado de São Paulo, no qual verificou uma prevalência de demência, na população urbana deste município, de 7,1% em indivíduos acima de 65 anos, sendo que destes, 55,1% apresentavam DA. Estimando-se a população brasileira em aproximadamente 150 milhões de habitantes, considerando-se que destes 8% são idosos com mais de 65 anos, calcula-se que cerca de um milhão de brasileiros poderiam apresentar algum grau de demência (NITRINI, 1999).

Em relação ao sexo, a demência em geral é encontrada em taxas iguais entre homens (31,7 novos casos por mil pessoas/ano) e mulheres (27,7 novos

casos por mil pessoas/ano) (JORM, KORTEN & HENDERSON, 1987; LAUNER et. al., 1999; ANDERSEN et. al., 1999). A população negra apresenta taxas maiores para doença de Alzheimer que a branca (SCHOENBERG, ANDERSON & HAERER, 1985).

1.4 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas clínicos da doença de Alzheimer refletem os principais estágios de desintegração das funções cognitivas do cérebro como memória, distúrbios de linguagem, distúrbios motores e agnosia (DE AJURIAGUERRA & TISSOT, 1966; RICHARD et. al., 1984).

As alterações mnésicas são avaliadas por um grau de desorientação no tempo e espaço, alterações no registro e na evocação e sinais como interação, confabulação, falso reconhecimento e identificação. As alterações de memória não evoluem paralelamente com as alterações da capacidade operacional e instrumental (linguagem, praxia e gnosia), embora eventualmente ambas possam ser potencializadas quando as lesões histológicas tornam-se extensas (ARAB, 1960; DE AJURIAGUERRA & TISSOT, 1966).

Nos dementes com doença de Alzheimer observamos que o comando do tempo físico e cronológico, sem o qual a memória não pode ser organizada, correlaciona-se com a capacidade operacional, independente da amnésia de registro e capacidade de relatar eventos passados para o presente (ALBERT, 1964; DE AJURIAGUERRA & TISSOT, 1966; RICHARD et. al., 1984).

A semiologia da Doença de Alzheimer, mais claramente que nos casos de lesões focais, mostra que o conhecimento, o reconhecimento e a evocação de conceitos e sinais são inseparáveis do funcionamento sensório-motor. Nos

dementes com doença de Alzheimer existe uma falha na habilidade de integrar o passado e o presente, uma integração que auxilia a organizar o passado temporal, falha que contribui para o distúrbio de memória (GOTTFRIES & ROSS, 1973; KATZMAN, 1986). Comandos do passado estão ligados ao registro curto e longo do presente. Para retenção de tempo curto, o principal fator está na ausência de qualquer interferência entre a informação obtida e sua evocação. O demente é capaz de adquirir, não uma memória, mas um esquema de ação que incorpora sinais perceptuais, necessários para que esta condição seja substituída com sucesso. Apresenta capacidade intrínseca de conservar esquemas, ações ou operações, entretanto possui uma fragilidade das imagens da memória. Isto ocorre devido à prática da re-educação ser necessária para trazer no plano das potencialidades, dos esquematismos, com o objetivo de compensar os déficits da memória verdadeira (BERG, 1988).

Como o diagnóstico depende de uma história clínica característica e os sintomas iniciam-se insidiosamente é difícil definir a data do aparecimento. O indivíduo torna-se cada vez mais esquecido e menos produtivo nas atividades diárias. Algumas vezes a pessoa está ciente do declínio de suas habilidades, mas freqüentemente seu discernimento está reduzido ou ausente. A natureza progressiva da perda de memória e a pequena interferência com suas atividades habituais pode ser útil na discriminação de estágios muito leves de DA provável, em relação às alterações cognitivas do envelhecimento normal. Após poucos anos do aparecimento da DA, o esquecimento aumenta e há sinais de acometimento de outras funções cognitivas. Vários destes déficits cognitivos podem aparecer na fase inicial da doença, mas o esquecimento é o sintoma mais precoce. A linguagem oral e escrita torna-se empobrecida, dificuldade em encontrar a palavra adequada e circunvoluções tornam-se evidentes. Outras dificuldades com o cálculo, declínio no pensamento ou

juízo e deterioração na habilidade de realizar tarefas complexas e novas atividades, embora a realização de tarefas repetidas estão bem preservadas. Manifestações comuns neste estágio incluem freqüente repetição de questões, aumento nos episódios de erros de localização, falhas no controle financeiro e incapacidade de manipular novos aparelhos, especialmente se complicados ou recentemente adquiridos. Aumento na dificuldade de encontrar um trajeto, principalmente se estiver num território estranho, seguido de uma desorientação progressiva. Alterações no reconhecimento visuo-espacial podem compor esta dificuldade (ARENBERG, 1974).

Alterações da personalidade são geralmente pouco evidentes no início da doença, mas podem ocorrer após um ano ou dois. A perda de interesse e a passividade são característicos, embora possa ocorrer inquietação ou hiperatividade. Outras manifestações psiquiátricas são raras nos estágios iniciais, contudo a depressão ocorre algumas vezes no início da doença.

No estágio moderado da DA provável, o paciente torna-se mais dependente e desorientado, mesmo no ambiente familiar, devido à deterioração da memória recente, sendo que somente a memória de longo prazo persiste. Há alteração da linguagem, expressando-se através de sentenças incompletas, discurso incoerente e baixa compreensão da linguagem escrita e falada. A articulação mantém-se intacta. O juízo, o pensamento e a resolução de problemas estão prejudicados. A confusão, com piora vespertina, está evidente e alterações no sono são freqüentes. Outros distúrbios de comportamento incluem: hostilidade, agressão, delírios e comportamento sexual inadequado.

Nos estágios avançados somente fragmentos da memória permanecem, a comunicação verbal deteriora, marcada por repetição de palavras, sílabas ou frases e o discurso declina lentamente próximo ao mutismo. O indivíduo

necessita de auxílio para vestir-se, tomar banho e alimentar-se. Apresenta incontinência fecal e urinária.

A comorbidade é freqüente na DA provável, pois várias doenças ocorrem na terceira idade e muitas das quais podem acometer a função mental e potencializar a DA, são exemplos: depressão, doença de Parkinson, acidentes vasculares e delírios de múltiplas causas. Muitas destas doenças comorbidas melhoram com o tratamento específico, melhorando paralelamente a função cognitiva do paciente com DA provável.

A função neurológica, excluindo o estado mental, geralmente permanece normal nos estágios leve e moderado da doença. Embora, nas fases tardias, podemos observar alterações extrapiramidais, incluindo postura e marcha parkinsoniana, rigidez e instabilidade postural. Tremores em repouso são raros, ao menos que exista concomitantemente a doença de Parkinson ou parkinsonismo medicamentoso. Movimentos mioclônicos e convulsões generalizadas são comuns nas fases avançadas, reflexos anormais tais como de sucção, glabellar, palmo plantar são comuns nos estágios finais da demência (HASEGAWA, HONMA & SATO, 1984).

Nos casos avançados da DA o indivíduo fica restrito ao leito, com rigidez e flexão dos membros, mutismo e irresponsivo a comunicação verbal. Os pacientes perdem a capacidade de deglutir eficientemente e freqüentemente aspiram fluidos ou alimentos, levando à perda de peso.

A fase terminal da doença inclui pneumonia, sepsis por infecção urinária ou úlcera de decúbito, embolismo pulmonar ou outra doença fatal que acometa o indivíduo com idade avançada.

O curso da DA é prolongado, sua duração habitual é de 7 a 10 anos. Uma deterioração abrupta ou subaguda sugere que o diagnóstico primário

está incorreto ou outra doença como infecções, toxicidade medicamentosa ou depressão está sobreposta à DA (LAUNER et. al., 1999).

1.5 – ALTERAÇÕES INSTRUMENTAIS

a) - Afasia - Desintegração da linguagem.

Distúrbios de linguagem que são relacionados aos déficits de funcionamento operacional. A linguagem rapidamente torna-se elíptica e pleonástica. A falta da palavra correta pode ser remediada pelo uso comum de perífrases. Desorganizações no campo semântico tornam-se evidentes com o aparecimento de parafasias semânticas (TISSOT et. al., 1967).

Alguns distúrbios de linguagem são semiologicamente semelhantes às afasias encontradas nas lesões focais, como a parafasia fonêmica de Wernicke (TISSOT et. al., 1967; KERTESZ, 1979). Existem distúrbios da linguagem ocorrendo dentro de uma estrutura de desintegração motora, simultaneamente entre interações motoras e gráficas, com a atividade oral espontânea e com o reaparecimento de formas primitivas de comportamento e reflexos primitivos.

As manifestações supracitadas manifestam-se em um estágio no qual a linguagem está severamente desorganizada.

A desintegração da linguagem na Doença de Alzheimer é o resultado de diferentes tipos de distúrbios: inicialmente um empobrecimento do vocabulário, dificuldade de encontrar a palavra correta, alterações de sintaxe, parafasias fonêmicas e semânticas e logoclonia que aparece com o progresso da demência (KIRSHNER, 1982).

b) - Apraxia – Desintegração motora

As primeiras alterações que aparecem são as apraxias construtivas.

Perspectivas de cubo desaparecem progressivamente quando copiados. Inicialmente, a reprodução mostra somente duas superfícies de um cubo, então somente um, enquanto no Teste de Bender, no qual o paciente tem que copiar uma bicicleta ou um duplo hexágono, torna-se difícil agrupar os diferentes elementos, simultaneamente e finalmente, relações topológicas são perdidas e as partes dos modelos, misturados (DE AJURIAGUERRA & GAUTHIER, 1964; CONSTANTINIDIS, 1978).

Dificuldades em copiar movimentos com a mão (teste de Bergès-Lezine para crianças), seguidas por dificuldades na execução espontânea ou imitação de gestos simbólicos convencionais como saudação militar ou fazer o sinal da cruz (DE AJURIAGUERRA & GAUTHIER, 1964).

Dificuldades simbólicas práxicas aparecem quando há uma apraxia ideomotora. Torna-se impossível indicar os gestos acompanhados do uso de um objeto e posteriormente a manipular um objeto com ou sem demonstração preliminar. Dificuldades práxicas como vestir-se, aparecem primeiro em colocar as roupas e após em retirá-las. Podem afetar a ordem na qual as roupas devem ser colocadas ou retiradas (BECKER, HUFF & NEBES, 1988).

C - Agnosia – Desintegração do reconhecimento visual

No campo visual, as dificuldades que ocorrem nos estágios iniciais são, essencialmente, o reconhecimento de imagens com objetos e figuras misturados (KIYOSAWA, BOSLEY & CHAWLUK, 1989). A atividade ocular exploradora que leva ao reconhecimento do ambiente é influenciada

por distúrbios oculomotores associados. Objetos simples requerem um período muito menor de exploração que formas geométricas e não há erro em reconhecê-los. Grandes formas tridimensionais são freqüentemente reconhecidas, mas de tamanho médio ou pequeno são confundidas. Quando as formas a serem identificadas são bidimensionais, formas fechadas e abertas são bem diferenciadas e formas curvas são claramente preferidas àquelas que apresentam angulações (TRICK & SILVERMAN, 1991). Tardamente, um quadrado pode ser confundido com um círculo, uma cruz com uma estrela. Ângulos que apontam para fora são regularmente confundidos com ângulos que apontam para dentro e um círculo com um quarto removido é confundido com um losango ou um quadrado (KHACHATURIAN, 1985).

Objetos familiares são reconhecidos mais facilmente. Agnosia de dedos aparece em um estágio inicial e a agnosia do corpo é o próximo a aparecer, representando uma ausência de reatividade à dor, que eventualmente desenvolve mas não é interpretada como o equivalente a assimbolia para dor, encontrada nas lesões corticais focais. De fato, para a maioria dos pacientes no estágio mais avançado da demência, a dor não é informada precisamente num esquema corporal, não é localizada, mas expressa como uma difusa sensação de sofrimento e desconforto, sendo o paciente incapaz de organizar movimentos para evitá-la (KATZMAN, TERRY & BICK, 1978; RICHARDSON & ADAMS, 1984).

1.6 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos da doença de Alzheimer foram estabelecidos por um grupo do Instituto Nacional de Doenças neurológicas e linguagem (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e doenças relacionadas

(ADRD) (MCKHANN et. al., 1984). Os critérios diagnósticos foram divididos em provável, possível e definitivo.

O diagnóstico de DA provável pode ser feito pelo aparecimento de uma demência típica insidiosa com progressão e a não existência de outras doenças sistêmicas ou cerebrais que podem levar a déficits cognitivos ou de memória. Entre essas doenças devem ser excluídas: doença maniaco depressiva, doença de Parkinson, demência por infartos múltiplos, intoxicação por droga e menos freqüentemente, doença tiroideana, anemia perniciosa, sífilis terciária, tumores cerebrais, entre outros.

O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer necessita de uma confirmação histopatológica.

Um diagnóstico clínico de possível doença de Alzheimer pode ser feito na existência de outras doenças significantes, porque particularmente a DA é considerada a causa de demência progressiva mais freqüente.

O diagnóstico de doença possível é preferível ao de provável quando o curso da doença é aberrante. A informação necessária para aplicar estes critérios são obtidos por métodos de exame padronizados: história clínica, exames neurológicos e psiquiátricos, testes neuropsicológicos e testes laboratoriais.

A história clínica dever ser feita com o paciente e um informante que conheça-o bem. Esta abordagem é essencial para estabelecer uma história de deterioração progressiva e identificar tarefas que o paciente não realize adequadamente. Um diário mantido pelo observador pode ser útil na documentação de alterações de várias funções. A história evidencia anormalidades incluindo perda de memória ou outras funções cognitivas, desajustes nas atividades da vida diária, desilusões e ilusões freqüentes e às vezes alucinações (HYMAN et. al., 1989). Queixas comuns dos pacientes ou

familiares incluem esquecimentos, dificuldade em encontrar o caminho de um destino conhecido, dificuldade em usar dinheiro e instrumentos comuns como o telefone, deterioração no trabalho e nos afazeres domésticos, dificuldade em se adaptar a mudanças no local de trabalho, dificuldades em se vestir, ler e escrever e incapacidade de reconhecer indivíduos da família (LAWTON & BRODY, 1969).

O Teste do estado mental, um componente essencial para o exame clínico, inclui uma específica avaliação da orientação, memória, atenção, cálculo, memória recente, linguagem, repetição, compreensão, leitura, escrita e habilidade para desenhar e copiar. Devido à possibilidade de ocorrer perda cognitiva em distúrbios afetivos como nas síndromes depressivas é importante inquirir sobre o estado afetivo e sintomas depressivos, como distúrbios do sono ou perda de peso, antes de diagnosticar DA (JONES, 1990; DETOLEDO-MORRELL & MORRELL, 1993).

Um exame psiquiátrico completo é necessário para excluir outras alterações psiquiátricas. Um completo exame dos sistemas sensoriais e motores, incluindo nervos cranianos, tônus, reflexos, coordenação, marcha e propriocepção são necessários para excluir outras doenças neurológicas (GAILLARD, 1984).

Como a doença é progressiva, alguns pacientes tornam-se apáticos ou irritáveis, apresentando agitação, idéias paranóides, alterações do sono ou incontinência urinária. Nos casos avançados, os pacientes podem tornar-se mudos e perder toda a capacidade de comunicação (HAMILTON, 1967; RICHARD, 1974).

Os critérios para diagnóstico clínico de DA provável incluem:

- demência estabelecida por exame clínico, documentada por testes de avaliação mental e confirmada por testes neuropsicológicos;

- Déficit em duas ou mais áreas cognitivas;
- Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas;
- Ausência de distúrbio de consciência;
- Início entre 40 e 90 anos, geralmente após os 65 anos;
- Ausência de doença cerebral ou sistêmica que cause demência ou deficiências semelhantes.

Os seguintes achados reforçam o diagnóstico de DA provável:

- Deterioração progressiva das funções cognitivas específicas tais como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepção (agnosia);
- Problemas com atividades diárias e alterações no comportamento;
- História familiar de DA confirmada neuropatologicamente;
- Exame de líquido normal;
- EEG normal ou sem achado específico;
- Evidência de atrofia cerebral na tomografia computadorizada com progressão documentada por observações seriadas.

Outras características compatíveis com o diagnóstico de DA provável após a exclusão de outras causas de demência:

- Evolução lenta, gradual e progressiva;
- Sintomas associados: depressão, insônia, incontinência urinária, alucinações, alterações emocionais, verbais, sexuais e perda de peso.

Outras anormalidades neurológicas, principalmente com o avanço da doença, incluem sinais motores como aumento do tônus muscular, mioclonia e

alterações da marcha, convulsões na fase avançada da doença, porém com tomografia normal para a idade (HENDERSON, 1990).

Os seguintes achados tornam o diagnóstico de DA provável incerto ou improvável:

- Início súbito;
- Doença cerebral focal;
- Convulsões ou distúrbio da marcha, na fase inicial da doença.

O diagnóstico de DA possível poderá ser realizado:

- Na síndrome demencial com ausência de outras doenças neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas que possam causar demência;
- Demência associada à doença sistêmica ou neurológica, potencialmente causadora de demência, porém não considerada como causa primária.

Este diagnóstico deve ser utilizado em pesquisas quando um quadro de severo comprometimento cognitivo isolado e de evolução gradual é identificado na ausência de outra causa definida (HUGHES, BERG & DANZIGER, 1982).

O diagnóstico de DA definitivo pode ser considerado:

- Na presença dos critérios de DA provável;
- Com evidências histopatológicas obtidas por biópsia ou necrópsia.

Os estudos da DSM III-R da AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987, propôs critérios diagnósticos para demência, através de:

1. Evidência de acometimento na memória de curto e longo prazo. O acometimento na memória recente (dificuldade em aprender novas informações) pode ser indicado pela incapacidade de lembrar 3 objetos após 5 minutos. A alteração na memória de evocação pode ser indicada pela incapacidade de lembrar informações do passado pessoal ou fatos de conhecimento comum.
2. Pelo menos um dos seguintes itens:
 - Dificuldade em abstrair o pensamento, como indicado pela incapacidade de encontrar similaridades e diferenças entre palavras relacionadas, dificuldade em definir palavras e conceitos e outras tarefas similares;
 - Dificuldade de julgamento, como indicado pela incapacidade de planejamento interpessoal, familiar e associados com o trabalho;
 - Outros distúrbios de função cortical alta, com afasia, apraxia, agnosia e dificuldade construcional (dificuldade em copiar figuras tridimensionais).
3. Interferência significativa com o trabalho e atividades sociais ou relacionamento com outras pessoas.
4. Não ocorrer exclusivamente durante o curso de delirium.
5. Ou
 - Evidência de história, exame físico ou testes laboratoriais de um fator orgânico específico, julgado etiológicamente relacionado com o distúrbio;

- Na ausência de tal evidência, um fator etiológico orgânico poderá ser presumido, se o distúrbio não puder ser considerado por qualquer alteração mental não orgânica, depressão induzindo distúrbio cognitivo.

Existem vários instrumentos que dividem a DA provável em estágios quanto à severidade, como por exemplo, a Global Deterioration Scale (GDS), o Clinical Dementia Rating (CDR) da Universidade de Washington (WOLIN, 1994) e a classificação proposta no DSM-III-R onde subdivide em:

- Leve: Dificuldade no trabalho e atividades sociais, mas a capacidade de viver independente permanece, com julgamento relativamente intacto e adequada higiene pessoal;
- Moderada: Alguma supervisão é necessária, vida independente é arriscada;
- Severa: Atividades da vida diária estão prejudicadas, sendo necessária uma contínua supervisão, incapacidade de manter a higiene pessoal e mutismo estão presentes.

Os testes neuropsicológicos podem acrescentar informações no diagnóstico de demência. Devido a não existência de uma população padrão normativa para estes testes, uma performance anormal pode ser determinada somente por comparação com um grupo controle normal para idade e sexo (FOLSTEIN, FOLSTEIN & MCHUGH, 1975).

A piora progressiva pode ser estabelecida por comparação com os resultados dos testes previamente realizados pelos pacientes (ARENBERG, 1974), embora estes testes neuropsicológicos sejam utilizados inicialmente com o objetivo de confirmar a evidência para o diagnóstico da DA, são

valiosos para determinar padrões de acometimento da doença, observar alterações ao longo do tempo, avaliar tratamento medicamentoso ou reabilitacional e estabelecer correlações com performance anormal, exames laboratoriais e neuropatológicos (MCKHANN et. al., 1984).

1.7 – AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

O CID-10 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992) e DSM- IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1991) indicam que o diagnóstico de demência baseia-se principalmente na presença do declínio da memória e de outras funções corticais superiores como linguagem, praxia, capacidade de reconhecer e identificar objetos, abstração, organização, capacidade de planejamento e seqüenciamento. Assim, a abordagem de indivíduos com maior risco para demência (idosos) deve incluir sempre a avaliação das funções cognitivas. As escalas CAMDEX (ROTH, TYM & MOUNTJOY, 1986), Blessed (BLESSED, TOMLINSON & ROTH, 1968) e o mini exame do estado mental – M.E.E.M. (FOLSTEIN et.al., 1975) são exemplos de instrumentos desenvolvidos com este objetivo. Entre esses, o mini exame do estado mental é a escala mais utilizada em todo o mundo (TOMBAUGH & MCINTYRE, 1992).

O M.E.E.M. é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas programada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas:

- Orientação para tempo (5 pontos);
- Orientação para o local (5 pontos);

- Registro de três palavras (3 pontos);
- Atenção e cálculo (5 pontos);
- Lembrança de três palavras (3 pontos);
- Linguagem (8 pontos);
- Capacidade construtiva visual (1 ponto).

O escore do M.E.E.M. pode variar, de um mínimo de zero até um total máximo de 30 pontos. A escala é facilmente administrada em um intervalo de 5 a 10 minutos, inclusive por profissionais não médicos, tem consistência interna e confiabilidade teste-reteste (TOMBAUGH & MCINTYRE, 1992). O ponto de corte 23/24 tem boa à excelente sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de demência (TOMBAUGH & MCINTYRE, 1992). O MEEM maior ou igual a 18 indica a presença de demência leve, $10 < \text{MEEM} < 18$ indica a presença de demência com gravidade moderada e menor que 10 é considerada demência grave (ALMEIDA, 1998).

1.8 – NEUROFISIOLOGIA

a) - Potenciais Evocados

Na avaliação do potencial evocado para a DA, utiliza-se mais freqüentemente a onda P300, de origem anatômica desconhecida e que aumenta linearmente com a idade, cerca de 1 à 2 ms/ano. Um retardo na latência desta onda é considerado como medida crucial para o diagnóstico de alterações cognitivas e demência, entretanto a grande variação interindividual (cerca de 50ms) tem limitado a confiabilidade clínica da P300 (DETOLEDO-MORRELL & MORRELL, 1993).

Potenciais endógenos ou cognitivos, tal como o P300, refletem a velocidade da cognição. A latência do P300 é alterada minimamente pela idade, aumentando de 50 a 80% em pacientes com demência, quando comparados aos controles da mesma idade. Estas alterações ocorrem em diferentes demências e não são específicas para a DA. A onda P300, entretanto, está normal nas síndromes depressivas e portanto pode ser útil para diferenciar DA de demência secundária à síndrome depressiva. (DETOLEDO-MORRELL, MORRELL, 1993).

b) - Eletroencefalograma (EEG)

O EEG de idosos sadios mantém as mesmas características gerais do adulto jovem, podendo acompanhar-se de pequenas alterações, como aumento da atividade beta, diminuição da reatividade alfa, além de fragmentação do sono e declínio da porcentagem do sono de ondas lentas (EHLERS & KUPFER, 1989).

O EEG de alguns pacientes com DA apresentam um aumento da atividade de baixa frequência que pode ficar mais pronunciado com a progressão da doença (SZELIES et. al., 1992).

1.9 - NEUROIMAGEM

A redução do volume total do cérebro com dilatação dos sulcos e sistema ventricular, especialmente dos ventrículos laterais e III ventrículo, estão mais acentuadas nos pacientes dementes quando analisados como grupo,

podendo estar ausente em indivíduos com franca demência. (KHACHATURIAN, 1985; DAMASCENO, 1999).

A tomografia computadorizada é útil no diagnóstico da DA, pois permite a exclusão de outras alterações tais como hematoma subdural, tumor cerebral, hidrocefalia e demências associadas a doenças vasculares. A técnica pode delinear os giros e sulcos e quantificar a densidade dos tecidos, tamanho dos ventrículos, volume do líquido e massa cerebral. Na DA, o volume do sistema ventricular e a largura do terceiro ventrículo estão aumentados, os giros estão estreitados e os sulcos estão alargados, embora estes padrões gerais não possam ser utilizados para confirmar um diagnóstico em casos individuais (SCHELTENS, 2000).

Não existe uma correlação direta entre os achados tomográficos e a deterioração das funções cognitivas ou destes achados e a progressão da doença (KHACHATURIAN, 1985).

A maioria dos estudos utilizando-se o tomógrafo por emissão de pósitrons (PET) e tomógrafo por emissão de fóton único (SPECT) com indivíduos idosos sadios mostram redução do metabolismo e fluxo sanguíneo regional cerebral, a qual não se verificou em estudos com indivíduos idosos cuidadosamente selecionados. Na DA observa-se tipicamente uma redução bilateral e freqüentemente assimétrica do fluxo sanguíneo e metabolismo em regiões temporais ou têmporo-parietais, porém tais alterações podem estar ausentes nas fases iniciais da doença ou podem ocorrer em outros tipos de demência e a doença de Parkinson (QUINN, ROSSOR & MARSDEN, 1986). Entretanto, a DA e outras demências degenerativas costumam iniciar-se com padrões focais de hipometabolismo e síndromes cognitivas associadas. O

hipometabolismo pré-frontal lateral esquerdo tem sido encontrado na pseudodemência depressiva (BAXTER, SCHWARTZ & PHELPS, 1989).

O PET é uma técnica que permite medir quantitativamente a taxa de utilização de glicose e oxigênio e o fluxo cerebral regional (SCHELTENS, 2000). Pacientes com DA apresentam hipometabolismo cerebral quando comparados aos controles. Estas alterações estão correlacionadas com a performance dos testes neuropsicológicos. O tomógrafo por emissão de pósitrons revela uma significativa variação entre indivíduos normais, porém as alterações precisam ser severas para serem detectadas (SCHELTENS, 2000).

A ressonância magnética revela uma demarcação da substância branca e cinzenta, e portanto, é útil na avaliação das doenças desmielinizantes. Embora este método não seja aplicado sistematicamente para o estudo da demência, ela pode diferenciar DA de demência por múltiplos infartos e hidrocefalia de baixa pressão (SCHELTENS, 2000).

Nas fases iniciais da DA, a ressonância magnética de alta resolução pode mostrar atrofia do hipocampo e do córtex entorrinal (particularmente dos aglomerados celulares da camada II deste córtex) e nos casos negativos, uma ressonância magnética poderia detectar alterações de fluxo sanguíneo, muito antes que tal atrofia se manifestasse.

1.10 – AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Atualmente, não há exame laboratorial específico para o diagnóstico da DA, mas alguns podem auxiliar no diagnóstico, excluindo outras causas de síndrome demencial.

A abordagem laboratorial é utilizada quantitativamente nos estudos longitudinais que podem esclarecer a história natural da DA, fornecendo informações necessárias à subdivisão da doença e permitindo medidas de eficiência terapêutica (ARENBERG, 1974).

1.11 – ALTERAÇÕES VISUAIS

Estudos quantitativos da distribuição laminar e regional das alterações patológicas na Doença de Alzheimer indicam um envolvimento maior nas áreas de associação e um menor envolvimento nas áreas sensoriais primárias (áreas 17 e 18 de Brodman). Uma diminuição no metabolismo de glicose no córtex de associação visual e no córtex parietal inferior foi descrita em pacientes com doença de Alzheimer, associando estas alterações com anormalidades visuais, incluindo deficiência no reconhecimento de cores e alteração da visão estereoscópica (KIYOSAWA et. al., 1989; BUTTER et. al., 1996; MENDEZ, CHERRIER & MEADOWS, 1996; TETESKY & DUFFY, 1999), perda de fibras axonais no nervo óptico (HINTON et. al., 1986), alterações no potencial evocado, componente (p2) anormal e componentes de padrão normal, sugerindo na doença de Alzheimer um envolvimento nas áreas de associação visual e córtex visual primário (WRIGHT, DRASDO & HARDING, 1987; SADUN, BORCHERT & DE VITA, 1987).

A existência de acometimento do sistema visual periférico na doença de Alzheimer não está bem estabelecida. HINTON et. al., 1986 encontraram degeneração no nervo óptico e perda das células ganglionares em autópsias de quatro cérebros acometidos com doença de Alzheimer, enquanto DAVIES et.

al., em 1995 não observaram diferença significativa entre a densidade da superfície dos axônios mielinizados, número total de axônios ou a média da área do axônio no nervo óptico, estudo realizado em nove autópsias de indivíduos acometidos com doença de Alzheimer.

TRICK et. al., descreveram em 1989 respostas anormais no padrão do potencial visual evocado e uma diminuição na amplitude das respostas em estudos utilizando o eletroretinograma por padrão alternado (PERG) para verificar estruturas pré corticais, especificamente os axônios das células ganglionares da retina (TRICK et. al., 1989; KATZ et. al., 1989).

A acuidade visual para cores geralmente está afetada (SPIELER, BALOTA & FAUST, 1996) com dificuldade para o azul (COGAN, 1987; COHEN et. al., 1988) e dificuldade para discriminar azul e verde no teste de Stroop (FISHER, FREED & CORKIN, 1990; CRONIN-GOLOMB, CORKIN & RIZZO, 1991).

A estereopsia, medida baseando-se na disparidade binocular, está diminuída nos pacientes com DA, o que pode ser atribuído à alteração do córtex extracstriado (CRONIN-GOLOMB et. al., 1991; BUTTER et. al., 1996; MENDEZ et. al., 1996 e TETESKY & DUFFY, 1999).

A sensibilidade de contraste apresenta-se pouco diminuída na DA (NISSEN, CORKIN, BUONANNO, 1985; CRONIN-GOLOMB, CORKIN & GROWDON, 1987; KERI et. al., 1999). WRIGHT et. al., em 1987 encontraram redução na sensibilidade ao contraste, independente da severidade da demência.

Exceto os estudos de movimento e percepção, todos os trabalhos previamente realizados sobre disfunção visual na doença de Alzheimer têm se concentrado na acuidade visual que é mediada pela visão foveal (CRONIN-

GOLOMB et. al., 1991). A visão periférica, importante para funcionamento visual normal, tem sido pouco estudada(MENDOLA et. al.,1995).

As células M ou magnocelulares existentes na camada ganglionar da retina, estão envolvidas com funções tais como sensibilidade a baixo contraste e orientação. As células P ou parvocelulares estão relacionadas com a visão central e boa acuidade visual (RODIECK, BINMOELLER & DINEEN; 1985). Existem evidências de uma preferência na perda de células ganglionares tipo M previamente à perda das células do tipo P, na doença de Alzheimer (SADUN & BASSI, 1990).

Para medir o efeito da doença de Alzheimer na detecção da luminância, pode ser utilizado o perímetro automático que fornece um mapa topográfico dos limiares diferenciais da luminância no campo visual. A perimetria automática é um procedimento psicofísico utilizado na avaliação quantitativa e comparação da sensibilidade e luminância diferencial no centro e periferia do campo visual (KATZ et. al., 1995).

Os testes mais utilizados (Humphrey 30-2 e Octopus 30) avaliam a luminância para a fóvea em um número discreto de pontos dentro dos 60 graus do campo visual central(ANDERSON, 1991). Os algoritmos utilizados nestes testes automatizados requerem que o paciente responda entre 400 a 700 questões referentes à presença ou ausência de luminância, avaliando a sensibilidade local nas várias posições do campo visual, necessitando da cooperação do paciente e sua atenção, impondo um mínimo de capacidade cognitiva, podendo ser mental e fisicamente fatigante (SIATKOWSKI et. al., 1996;TRICK et. al., 1995). Evidências sugerem que pacientes normais sob o ponto de vista visual e cognitivo podem apresentar dificuldade na realização da perimetria automática, exigindo-se dois ou três testes completos antes dos resultados poderem ser concluídos. Portanto, espera-se

que pacientes com doença de Alzheimer apresentem dificuldades na perimetria automática (DUGGAN et. al., 1985).

1.12 – ESTUDO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS

A camada de fibras nervosas é composta por axônios das células ganglionares, neuróglia e astrócitos. Estima-se que existam de 700.000 a 2 milhões de células ganglionares na retina humana, sendo que um número similar de fibras são encontradas no nervo óptico. As células ganglionares estão dispostas em camadas de quatro a seis células na mácula e somente duas células na retina periférica (SADUN & BASSI, 1990). Três tipos de células ganglionares são identificadas:

- As células P: são pequenas e compõe 90% de todas células ganglionares, são sensíveis a teste de baixo contraste e têm uma velocidade de condução axonal rápida;
- As células M: são grandes, compõe 10% das células ganglionares, têm velocidade de condução mais lenta e são sensíveis a teste de baixo contraste;
- As células W: são raras, sensíveis aos centros ON-OFF e têm velocidade de condução lenta (RODIECK et. al., 1985).

Os axônios das células ganglionares dirigem-se ao nervo óptico de modo organizado. Os axônios das células ganglionares temporais superiores dirigem-se para a porção superior e súpero-temporal do disco, enquanto os axônios das células ganglionares temporais inferiores projetam-se para a

porção inferior e infero-temporal do disco. Axônios das células ganglionares entre a fóvea e o disco têm um curso direto, constituindo o chamado feixe papilo-macular, enquanto as fibras nervosas provenientes do setor nasal se inserem no disco óptico radialmente (BASSI et. al., 1987; KATZ et. al., 1989).

Os axônios das células ganglionares da retina periférica situam-se profundamente na camada de fibras nervosas e se inserem próximo à margem do disco óptico, enquanto os axônios situados no pólo posterior se localizam mais superficialmente na camada de fibras nervosas e se inserem mais centralmente no disco óptico.

A camada de fibras nervosas aumenta e se torna mais espessa quanto mais próxima do disco. Os pólos superior e inferior contêm a maioria das fibras nervosas, medindo histologicamente de 228 a 320 microns de espessura na região superior e 194 a 320 microns na inferior. Os feixes papilo-macular e nasal são muito mais finos, medindo somente 60 microns. Este arranjo característico resulta no padrão "double-hump" (dupla corcova), visto no corte histológico ou medido em uma secção circunferencial (BOBAK, BODIS-WOLLNER, HARNOIS, 1983).

Os axônios são dispostos em feixes envolvidos por neurógliia. Os feixes axonais refletem luz e se tornam visíveis como estriações prateadas. A camada de fibras nervosas é melhor visualizada com o uso de uma luz verde, com fenda pequena e larga, podendo ser obtida com o auxílio de lentes associadas à lâmpada de fenda, conseguindo-se uma boa imagem estereoscópica ou com o auxílio do oftalmoscópio direto, com luz anérita (AIRAKSINEN, NIEMINEN & MUSTONEN, 1982).

A fotografia da camada de fibras nervosas fornece um bom padrão de análise e permite uma comparação com o olho contra-lateral, desde que

realizado com técnico experiente. Dentre as várias técnicas de documentação fotográfica da camada de fibras nervosas, pode ser usada a de Quigley, onde se emprega uma câmara Zeiss, 1.6 vezes de magnificação, filtro que transmite menos que 1% da luz com mais de 580 nm de comprimento de onda e 70% da luz entre 400 e 555 nm, filmes Kodak Technocal Pan e flash 480 a 720 Watt-segundos (QUIGLEY, ADDICKS & GREEN, 1982).

Deve-se observar o brilho das estriações, mais proeminente nos pólos superior e inferior e com a transição para as estriações menos brilhantes no feixe papilo-macular. O examinador deve comparar as estriações superiores e inferiores do mesmo olho e do olho contra-lateral, observando qualquer interrupção abrupta ou diferenças difusas (QUIGLEY et. al., 1982).

Podem ocorrer dificuldades, nesta técnica, na presença de opacidades de meio, pouco contraste em um fundo pouco pigmentado ou pouca colaboração pelo paciente.

A perda da camada de fibras nervosas no glaucoma pode ser difusa ou localizada. A perda difusa pode ser detectada comparando as regiões superior e inferior de um olho e do contra-lateral. O examinador observará perda das estriações, diminuição da textura e vasos de tamanhos médios mais proeminentes. Defeitos localizados ou em cunha são facilmente reconhecidos, caracterizados por um curso arqueado na região peri-papilar. Em casos avançados as estriações superiores e inferiores são perdidas, enquanto o feixe papilo-macular é preservado, o que aumenta o brilho relativo do feixe em relação à “escuridão” dos pólos superior e inferior (QUIGLEY, DUNKELBERGER & GREEN, 1989).

Os métodos de análise da camada de fibras nervosas descritos são subjetivos, dependem da experiência do examinador e não permitem uma análise quantitativa da espessura da camada de fibras nervosas. Atualmente,

duas técnicas diferentes estão sendo utilizadas com a finalidade de realizar uma mensuração objetiva, quantitativa e reprodutível da camada de fibras nervosas.

O primeiro método é a tomografia de coerência óptica (TCO), uma nova tecnologia que permite obter uma imagem transversal de alta resolução dos tecidos biológicos usando luz. Utiliza um interferômetro e luz de baixa coerência, próxima ao infra-vermelho, apresentando uma resolução de aproximadamente 10 microns. O TCO produz uma imagem sem contato e não invasiva da cabeça do nervo óptico. Por analogia, pode-se dizer que o TCO utiliza a luz para obter uma imagem transversal e um enquadramento óptico do tecido como o ultrassom modo B usa ondas sonoras para obter a imagem.

Uma sequência transversal das medidas ópticas longitudinais é usada para construir uma imagem topográfica colorida da microestrutura tecidual, similar a um corte histológico (HUANG et. al., 1991). No glaucoma é usado para criar secções cilíndricas da retina ao redor do disco óptico. A imagem transversal da retina é feita para detectar defeitos focais da camada de fibras nervosas (CFN), regiões localizadas de atenuação e atrofia difusa. A espessura da CFN é quantificada através de um algoritmo computadorizado que identifica seus limites anterior e posterior, resumindo-os em quadrantes, horas de relógio e média global (SCHUMAN et.al., 1995).

A polarimetria de varredura a laser é o segundo método de análise da espessura da CFN. Trata-se de um laser de varredura, fabricado pela “Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, E.U.A.”, que registra e grava imagens de alta resolução, em tempo real, do fundo do olho. Este aparelho baseia-se no princípio que quando uma fonte de luz penetra em um meio polarizante, o estado de polarização da luz é retardado. Este retardo pode ser

medido por um polarímetro. O retardo é proporcional à espessura do meio (DREHER, REITER & WEINREB, 1992).

O analisador de fibras nervosas é um oftalmoscópio com um laser de varredura confocal composto de um modulador de polarização, compensador de polarização corneana e unidade de detecção de polarização. A fonte de luz é de baixa intensidade e utiliza um laser com comprimento de onda de 780nm.

Quando o laser passa através da camada de fibras nervosas da retina, ocorre alteração no seu estado de polarização devido à predominância do paralelismo dos neurotúbulos das fibras nervosas retinianas e às propriedades birrefringentes da mesma (DREHER et. al., 1992). Estudos experimentais determinaram que o retardo medido é proporcional à espessura da camada de fibras nervosas da retina (DREHER & REITER, 1992). A luz polarizada na camada birrefringente é refletida das camadas mais profundas da retina. A luz emergente do olho e coletada pelo aparelho é separada da luz utilizada para iluminação por um filtro separador não polarizante. Em seguida, o estado de polarização da luz é analisado pela unidade de detecção da polarização. Os impulsos elétricos desta unidade são digitados e armazenados na memória de um computador, para posterior avaliação (WEINREB, SHAKIBA & ZANGWILL, 1995).

Um completo rastreamento consiste em avaliar 256 X 256 pontos, ou seja, 65.536 pontos diferentes da retina. Utiliza-se um campo de visão de 15 graus e um tempo para aquisição dos dados de 0.7 segundos, sendo que imediatamente após, um computador processa a imagem em cada ponto da retina estudada.

Na prática clínica, três imagens de cada olho são obtidas, a partir das quais o examinador poderá criar uma imagem média. A informação de retardo

é colhida de um anel com largura de 10 pixels à 1.75 diâmetros papilares da margem do nervo óptico, margem esta demarcada por uma elipse.

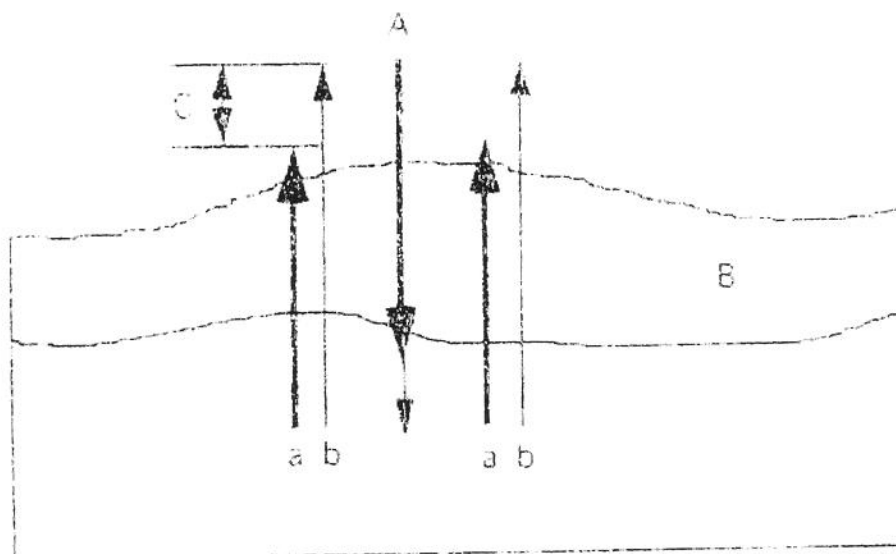


Figura 1 – Representação esquemática do princípio da polarimetria de varredura a laser confocal.

A- Um feixe de laser penetra na camada de fibra nervosa.

B- Camada de fibras nervosas. É refletida em feixes de diferentes velocidades.

C- Diferença da velocidade entre os feixes da laser refletidos da camada de fibras nervosas.

a b- A diferença da velocidade (C) é proporcional à espessura da camada de fibras nervosas da retina.

Os quadrantes são divididos em: superior ou inferior, representando 120 graus, sendo o quadrante temporal com 70 graus e o nasal compreendendo 50 graus.

Imediatamente após a aquisição dos dados, um computador calcula a quantidade do retardo que é medido em cada posição da retina. Um mapa do retardo descreve as mudanças no estado de polarização em cada localização.

Para validar o procedimento do teste comparou-se medidas com propriedades conhecidas da camada de fibras nervosas retinianas humanas (AIRAKSINEN, TUULONEN & WERNER, 1989), incluindo as seguintes observações:

- A camada de fibras nervosas peripapilar é mais espessa nas regiões arqueadas superior e inferior;
- A camada de fibras nervosas peripapilar diminui com o aumento da idade;
- Arteríolas e vênulas são envolvidas pela camada de fibras nervosas, sendo a camada de fibras nervosas mais fina acima dos vasos sanguíneos, que nas áreas adjacentes.

A unidade de varredura deflete a iluminação do laser para uma posição adjacente da retina onde o procedimento anterior é repetido. A varredura completa consiste em 256 x 256 posições retinianas individuais (pixels). O campo de visualização representa 15 graus centrais. Durante o tempo de aquisição da imagem, um aparelho de compensação neutraliza os efeitos da polarização do segmento anterior para isolar as medidas de polarização da retina (DREHER & REITER, 1992).

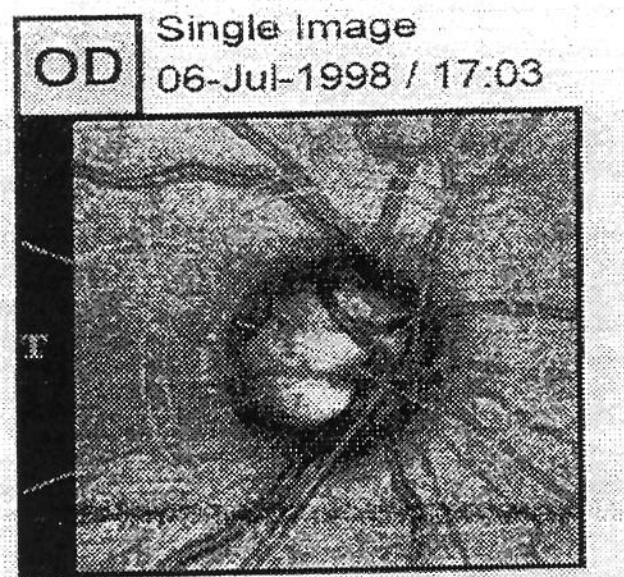


Figura 2 – Imagem capturada através do polarímetro de varredura a laser.

São registrados 15 graus centrais, sendo registrado qual o olho realizado, a data e horário desta realização.

CHI, TOMITA & INAZUMI, em 1995 avaliaram o efeito da idade sobre a camada de fibras nervosas utilizando o polarímetro de varredura a laser, observaram que a camada de fibras nervosas da retina diminui com a idade, em olhos sadios, a uma taxa de $0,2 \mu\text{m}$ por ano, mais especificamente nos quadrantes nasal e inferior, enquanto nos quadrantes temporal e superior não ocorreu variação com a idade. WEINREB et. al., em 1995 também observaram uma diminuição da camada de fibras nervosas com o aumento da idade nos quadrantes superior e inferior.

2. OBJETIVOS

Gerais:

Comparar os resultados obtidos pelo analisador da camada de fibras nervosas através da polarimetria a laser entre pacientes normais e com demência senil tipo Alzheimer.

Específicos:

Avaliar, subjetivamente, a colaboração e facilidade de realização da polarimetria de varredura a laser.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

O diagnóstico clínico da doença de Alzheimer provável foi estabelecido de acordo com critérios recomendados pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e *Alzheimer's Disease and related Disorders Association* (ADRDA) sob supervisão do *Department of Health and Human Services Task Force Alzheimer's Disease* (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et. al., 1984).

1. Os critérios para diagnóstico clínico de DA provável foram:

- Inicialmente, quadro demencial diagnosticado pelo exame clínico e documentado através do mini exame do estado mental (M.E.E.M.) (FOLSTEIN et. al., 1975), sendo considerados normais, sob o aspecto cognitivo, todos os pacientes que apresentaram escores maiores que 24 e com demência aqueles que apresentaram escores inferiores à 18 (BERTOLUCCI et. al., 1994; ALMEIDA, 1998);
- Déficit em duas ou mais áreas cognitivas;
- Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas;
- Ausência de distúrbio de consciência;
- Início entre 40 a 90 anos;
- Ausência de doença cerebral ou sistêmica que cause demência ou deficiências semelhantes.

2. Os seguintes achados reforçaram o diagnóstico de DA provável:

- Deterioração progressiva das funções cognitivas específicas tais como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepção (agnosia);

- Problemas com atividades diárias e alterações de comportamento;
 - Resultados laboratoriais:
 - Líquor normal;
 - EEG normal ou sem alteração específica de doença neurológica;
 - Evidência de atrofia cerebral na tomografia computadorizada com progressão documentada por observações seriadas;
 - Evolução lenta, gradual e progressiva;
 - Sintomas associados: depressão, insônia, incontinência urinária, alucinações, alterações emocionais, sexuais ou perda de peso;
 - Anormalidades neurológicas, principalmente com o avanço da doença, incluindo sinais motores como aumento do tônus muscular, mioclonia e alterações da marcha;
 - Convulsões na fase avançada da doença;
 - Tomografia normal para a idade.
3. Os seguintes achados tornaram o diagnóstico de DA provável incerto ou improvável, constituindo critérios de exclusão:
- Início súbito;
 - Doença focal no cérebro;
 - Convulsões ou distúrbio da marcha na fase inicial da doença.

Todos os pacientes foram submetidos a um exame neurológico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética e testes laboratoriais para afastar outras causas de demência, como demência vascular, metabólica ou psiquiátrica.

Utilizou-se os critérios de severidade recomendados no DSM-III-R (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987):

- Leve: dificuldade no trabalho e atividades sociais, mas a capacidade de vida independente permanece, com o juízo intacto e higiene pessoal adequada;
- Moderada: alguma supervisão é necessária; vida independente é arriscada;
- Grave: atividades da vida diária estão limitadas; supervisão contínua é necessária.

Os critérios de inclusão para os pacientes de ambos os grupos foram:

- Acuidade visual corrigida de 20/40 ou maior, para longe e J1 para perto;
- Refração, com equivalente esférico entre +3,00 e -3,00 D.E.;
- Pressão intra-ocular menor que 21 mmHg;
- Ângulo iridocorneano aberto;
- Morfologia normal do disco óptico avaliado com auxílio de uma lente de 78 dioptrias e lâmpada de fenda;
- Escavação do disco óptico menor que 0,5;
- Assimetria da escavação do disco óptico menor que 0,2;
- Ausência de “*notch*” (pequeno e discreto defeito do debrum neural, geralmente no quadrante temporal inferior);
- Ausência de sinais glaucomatosos, como aumento focal da escavação do nervo óptico, aprofundamento desta escavação ou desvio nasal dos vasos que emergem do nervo óptico;
- Ausência de hemorragias e afilamentos da rima do disco óptico.

Os critérios de exclusão dos pacientes para ambos os grupos foram:

- Câncer ou doença sistêmica crônica;
- Doença cardíaca;
- Uso de medicação anti-hipertensiva;
- Doença neurológica associada à DA;
- Uso de drogas psicoativas;
- Retardo mental;
- Degeneração macular;
- Retinopatia diabética;
- Neurite óptica;
- Glaucoma;
- Outras patologias oculares que comprometam a visão.

Os voluntários e os pacientes da amostra estudada pertencem a diferentes, categorias sociais e culturais.

Foram estudados prospectivamente, 31 voluntários (62 olhos) normais (sob o aspecto cognitivo e visual), com idade acima de 60 anos, denominados grupo controle e 17 pacientes (34 olhos) com diagnóstico de demência de Alzheimer provável, selecionados do ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, oftalmologicamente normais.

3.2. ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de investigação científica foi aprovado pelo Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas – UNICAMP e um consentimento informativo foi lido e assinado por cada voluntário ou paciente submetido ao estudo (anexo 1).

3.3. CONDIÇÕES TÉCNICAS

O estudo da camada de fibras nervosas foi realizado utilizando-se o polarímetro de varredura a laser (*Nerve Fiber Analyzer*), fabricado pela Laser Diagnostic Technologies, San Diego, Califórnia, E.U.A.

O tempo para a aquisição da imagem do nervo óptico e retina adjacente foi de 0,7 segundos.

O tempo de processamento foi em média 15 segundos. A informação do retardo foi obtida por uma elipse a 1,75 DP do disco. Todos os olhos foram estudados em um campo de análise de 15 graus centrais. Os valores de retardo ao longo de um círculo concêntrico foram mostrados em um mapa coordenado adjacente polar; as coordenadas além do círculo representaram retardos maiores. A média do retardo ao longo de cada círculo foi registrado em 16 setores iguais a 22,5 graus de intervalos e transferidos para um computador interno para análises posteriores. A média do retardo nas regiões superior, inferior, nasal e temporal foram registradas, com zero a 22,5 graus considerado como temporal e 157,5 a 180, como nasal.

A região superior foi considerada entre 45 e 135 graus e a região inferior, entre 225 e 315 graus (figura 2).

Foram obtidas três imagens de cada olho. A média do retardo ao longo dos círculos das três imagens foi calculada e utilizada para análise.

Foi registrado o número, a modulação máxima, o máximo superior, a modulação da eclipse, o volume, a média da eclipse, a média superior, a média inferior, o superior integral, a simetria, a razão superior, a razão inferior, a superior/nasal e o inferior/nasal (parâmetros fornecidos pelo aparelho).

- parâmetro denominado *número* é o resultado de um cálculo baseado na análise de 215 impulsos em uma rede neural composta por duas camadas de propagação retrógrada. Pacientes normais apresentam “o número” entre zero e 30.
- *Simetria* é a relação entre os 1.500 pixels mais espessos do quadrante superior sobre os 1.500 pixels do quadrante inferior. Quanto mais próximo de um, mais simétrica é a camada de fibra nervosa nestes dois quadrantes.
- *Razão Superior* é a relação entre os 1.500 pixels mais espessos no quadrante superior com a média dos 1.500 pixels de intensidade média do quadrante temporal.
- *Razão Inferior* é a relação entre os 1.500 pixels mais espessos no quadrante inferior com a média dos 1.500 pixels de intensidade média do quadrante temporal.
- *Superior/ Nasal* é a relação da média dos 1.500 pixels mais espessos do quadrante superior em relação à média de 1.500 pixels do quadrante nasal.
- *Modulação Máxima* é calculada considerando-se os 1.500 pontos mais espessos no quadrante superior e inferior e os 1.500 pontos de espessura mais próxima à mediana nos quadrantes temporal e

nasal. Calcula-se a média de cada quadrante, subtraindo-se o menor número, do maior. O valor resultante é dividido pelo menor número

- *Máximo Superior* (em microns) é a média dos 1.500 pixels mais espessos no quadrante inferior.
- *Modulação da Elipse* mostra a diferença entre a parte mais espessa da camada de fibras nervosas e a mais fina. Ao invés de usar todos pontos da imagem como ocorre na modulação máxima, a modulação da elipse utiliza o pixel mais espesso, subtraindo do pixel mais fino e dividindo o total pelo valor do pixel mais fino. Portanto, a modulação máxima expressa a diferença entre a média dos pontos mais espessos e mais finos, representada em relação à porção mais fina; enquanto a modulação da elipse expressa o mesmo em relação ao ponto mais espesso da camada de fibras nervosas e o mais fino sob a elipse e não a média dos pontos como a anterior.

$$\text{Modulação da elipse} = \frac{(+ \text{ espessa}) - (+ \text{ fina})}{(+ \text{ fina})}$$

- *Média da Elipse* (medida em microns) é a espessura média da camada de fibras nervosas abaixo da elipse.
- *Superior average* (medida em microns) corresponde à média da espessura da camada de fibras nervosas embaixo da elipse, do quadrante superior.

- *Inferior average* representa a mesma análise, porém em relação ao quadrante inferior.
- *Superior integral* (medida em microns) corresponde ao volume total da camada de fibras nervosas abaixo da porção superior da elipse (SUSANA, TAKAHASHI & NAKAMURA, 1998).

3.4. CONDIÇÕES DO REGISTRO

O exame foi realizado sempre pelo mesmo médico, sendo este previamente treinado para a realização do exame, desconhecendo se o paciente examinado apresentava DA ou era controle.

Os pacientes e controles foram submetidos ao exame em sala clara sem a utilização de midríase prévia, orientados a fixar o olhar por alguns segundos, tempo suficiente para capturar uma imagem centralizada e com boa nitidez.

Foram obtidas três imagens de cada olho, inicialmente do olho direito e a seguir do olho esquerdo, sendo que se aprovadas pelos critérios do aparelho, realizava-se uma média destas três imagens, cálculo realizado pelo próprio aparelho. Com a imagem média, delimitava-se a margem do disco óptico.

Margem do disco óptico foi aproximada por um círculo inserido ao redor da margem interna do anel peripapilar e a imagem final foi submetida à análise das variações do retardo.

Dentre os 17 pacientes com DA selecionados para a realização do exame, 11 pacientes conseguiram realizar o exame, passando pelos critérios de qualidade do registro do aparelho, 6 pacientes (35,3%) não colaboraram o suficiente para a obtenção de uma imagem de boa qualidade que fosse

aprovada pelos critérios do aparelho, porque não fixavam o olhar tempo suficiente para obtenção da imagem. Todos os pacientes controle conseguiram colaborar com o exame.

4.METODOLOGIA ESTATÍSTICA

ax.	Modulatio	se Modula	Number	prage thick	riipse	Averaperior	Averaperior	Averaperior	Integ	Sexo
1,18	2,13	34	50	52	58	50	0,159		f	
1,5	2,32	10	82	87	95	108	0,26		f	
0,58	0,77	45	59	60	59	65	0,131		m	
1,99	3	10	58	67	59	88	0,151		m	
1,17	2,12	33	49	51	57	47	0,158		f	
1,51	2,33	11	83	87	97	107	0,27		f	
0,58	0,77	46	60	61	60	65	0,13		m	
1,99	2,99	11	57	66	60	89	0,152		m	
1,05	1,73	57	71	71	60	92	0,168		f	
0,77	1,55	75	46	50	44	58	0,12		f	
1,88	2,77	23	57	58	62	70	0,163		f	
1,290909	2,043636	32,27273	61,09091	64,54545	64,63636	76,27273	0,15075			
0,527569	0,78076	21,8499	12,49363	12,98741	16,22512	21,61523	0,049717			

Para descrever o perfil da amostra segundo as diversas variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis contínuas.

Para analisar a distribuição de sexo entre os grupos foi utilizado o teste de comparação de proporções Qui-quadrado.

Calculou-se o máximo, mínimo, média, mediana e desvio padrão para cada parâmetro do teste em estudo.

Para avaliar a diferença entre os grupos em relação às variáveis contínuas utilizou-se o teste U de Mann-Whitney (não paramétrico), que compara os postos das observações, devido ao pequeno tamanho do grupo de pacientes doentes.

5. RESULTADOS

Os resultados gerais obtidos para cada um dos 42 indivíduos estudados encontram-se nos anexos 2 e 3.

Na tabela 1 é apresentada a distribuição por sexo entre os grupos controle e de pacientes com doença de Alzheimer, não havendo diferença significativa na distribuição por sexo entre os grupos (p valor= 0,757), utilizando o teste do Q- quadrado.

TABELA 1 – Comparação de sexo entre grupos.

GRUPO		FEMININO	MASCULINO	TOTAL
CONTROLE	Número	15	16	31
	Percentual total	35,71	38,10	73,81
	Percentual controle	48,39	51,61	
ALZHEIMER	Número	7	4	11
	Percentual total	16,67	9,52	26,19
	Percentual Alzheimer	63,64	36,36	
TOTAL	Número	22	20	42
	Percentual	52,38	47,62	100

p valor= 0,757 (Q-quadrado).

A tabela 2 apresenta a distribuição etária entre o grupo controle e o grupo dos pacientes com DA. Não existindo diferença significativa em relação a idade entre os grupos utilizando o teste de U de Mann-Whitney pvalor= 0,6156.

TABELA 2 – Comparação entre idade e grupos.

GRUPO	N	MÉDIA	DP	MÁXIMO	MEDIANA	MÍNIMO
CONTROLE	31	68,77	6,24	84	67	60
ALZHEIMER	11	70,0	7,47	81	68	60

Teste U de Mann-Whitney – p valor = 0,6156.

Na tabela 3 são apresentados os testes de Mann-Whitney e as estatísticas descritivas por grupo para cada uma das variáveis medidas nos olhos direito e esquerdo.

TABELA 3 - Resultados dos testes de comparação entre os grupos e estatísticas descritivas para olhos direito e esquerdo.

Variáveis	p-valor Mann-Whitney	Estatísticas Descritivas por Grupo						
		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Simetria (OD)	0.0550	CONTROLE	31	0.99	0.15	1.38	0.97	0.75
		ALZHEIMER	11	0.89	0.10	0.97	0.94	0.63
Simetria (OE)	0.1057	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	0.99	0.15	1.23	1.02	0.70
		ALZHEIMER	11	0.89	0.14	1.08	0.95	0.68
Razão Superior (OD)	0.3523	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	2.11	0.62	3.82	1.95	1.07
		ALZHEIMER	11	1.98	0.38	2.47	1.82	1.64
Razão Superior (OE)	0.8412	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	2.01	0.32	2.54	1.99	1.45
		ALZHEIMER	11	1.97	0.51	2.49	2.08	1.13

TABELA 3 (cont). - Resultados dos testes de comparação entre os grupos e estatísticas descritivas para olhos direito e esquerdo.

Variáveis	p-valor Mann-Whitney	Estatísticas Descritivas por Grupo						
		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Razão Inferior (OD)	0.9088	CONTROLE	31	2.24	0.62	3.64	1.98	1.26
		ALZHEIMER	11	2.23	0.41	2.73	1.96	1.74
Razão Inferior (OE)	0.4230	CONTROLE	31	2.05	0.38	2.91	2.09	1.50
		ALZHEIMER	11	2.23	0.58	2.99	2.18	1.48
Superior / Nasal (OD)	0.1783	CONTROLE	31	1.81	0.22	2.37	1.75	1.25
		ALZHEIMER	11	1.70	0.26	2.09	1.70	1.36
Superior / Nasal (OE)	0.1090	CONTROLE	31	1.78	0.38	2.37	1.78	1.09
		ALZHEIMER	11	1.56	0.32	1.99	1.46	1.05
Modulação (OD)	Max. 0.4566	CONTROLE	31	1.38	0.56	2.82	1.19	0.81
		ALZHEIMER	11	1.24	0.40	1.73	0.96	0.81
Modulação (OE)	Max. 0.6677	CONTROLE	31	1.21	0.33	1.91	1.28	0.54
		ALZHEIMER	11	1.29	0.53	1.99	1.18	0.58
Modulação da Elipse (OD)	0.0736	CONTROLE	31	2.38	0.87	4.23	2.40	0.98
		ALZHEIMER	11	1.85	0.55	2.74	1.66	0.95
Modulação da Elipse (OE)	0.0205	CONTROLE	31	2.72	0.70	3.94	2.97	1.45
		ALZHEIMER	11	2.04	0.78	3.00	2.13	0.77
Número (OD)	0.9315	CONTROLE	31	23.97	17.89	85	18	12
		ALZHEIMER	11	22.55	10.23	36	26	10
Número (OE)	0.5963	CONTROLE	31	27.45	18.60	72	19	8
		ALZHEIMER	11	32.27	21.85	75	33	10
Espessura (OD)	Média 0.6064	CONTROLE	31	68.35	12.40	90	67	50
		ALZHEIMER	11	71.91	14.59	97	70	52

TABELA 3 (cont). - Resultados dos testes de comparação entre os grupos e estatísticas descritivas para olhos direito e esquerdo.

Variáveis	p-valor Mann-Whitney	Estatísticas Descritivas por Grupo						
Espessura Média (OE)	0.5102	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	65.45	13.26	90	67	48
		ALZHEIMER	11	61.09	12.49	83	58	46
Média da Elipse (OD)	0.7637	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	71.45	12.87	94	71	54
		ALZHEIMER	11	73.82	15.22	99	74	52
Média da Elipse (OE)	0.3445	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	68.42	13.98	91	70	48
		ALZHEIMER	11	64.55	12.99	87	61	50
Média Superior (OD)	0.6781	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	82.06	15.46	106	86	58
		ALZHEIMER	11	79.45	13.68	103	75	64
Média Superior (OE)	0.6467	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	70.74	18.09	98	69	44
		ALZHEIMER	11	64.64	16.23	97	60	44
Média Inferior (OD)	0.2829	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	80.06	15.93	104	79	49
		ALZHEIMER	11	85.64	21.71	117	88	51
Média Inferior (OE)	0.4831	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	81.87	16.76	108	83	56
		ALZHEIMER	11	76.27	21.62	108	70	47
Superior Integral (OD)	0.3305	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	0.24	0.06	0.31	0.26	0.13
		ALZHEIMER	11	0.44	0.79	2.82	0.20	0.16
Superior Integral (OE)	0.0517	GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		CONTROLE	31	0.20	0.05	0.29	0.19	0.13
		ALZHEIMER	11	0.17	0.05	0.27	0.16	0.12

Nesta análise somente a variável *modulação da elipse no olho esquerdo* foi significativamente diferente entre os grupos ($p < 0.05$), mediana de 2,97 para o grupo controle e mediana de 2,13 para o grupo com DA. Para as variáveis simetria no olho direito, modulação da elipse no olho direito e

superior integral no olho esquerdo foram detectadas diferenças levemente significantes ($p < 0.10$), simetria do olho direito de 0,97 para o controle e 0,94 para a DA, modulação da elipse para o olho direito de 2,40 para o controle e 1,66 para pacientes com DA; superior integral apresentou $p = 0,550$, com mediana de 0,19 para o controle e 0,16 para DA.

6. DISCUSSÃO

A avaliação da camada de fibras nervosas utilizando-se o polarímetro de varredura a laser confocal é um exame objetivo, não invasivo, rápido, reproduzível e de fácil realização como observados por WEINREB et. al., 1995; SUSANNA et. al., 1998; GALVÃO FILHO, 1998. Entretanto, para a obtenção de imagens da camada de fibras nervosas com adequada qualidade é necessária uma mínima cooperação pelo paciente, apesar da rapidez na obtenção destas imagens. Enquanto no grupo de pacientes controle, todos os pacientes estudados conseguiram realizar o exame, 35,3% dos pacientes com DA selecionados para o estudo não colaboraram o suficiente, refletindo uma dificuldade na realização deste teste em pacientes com maior comprometimento cognitivo, como sugeriram TRICK et. al., 1995 e GOLDSTEIN et. al., 1996.

A idade para o grupo controle variou de 60 à 84 anos, com média em 68,77 anos (desvio padrão de 6,24) e no grupo de pacientes com DA variou de 60 à 81 anos, com média em 70,0 anos (desvio padrão de 7,47), apresentando uma homogeneidade dos grupos não havendo diferenças significativas para idade ($p= 0,6156$) em relação aos dois grupos estudados. BEARD et. al., 1995 e JORM et. al., 1987 observaram uma maior prevalência de DA acima de 60 anos, aumentando progressivamente com a idade.

Comparando-se os resultados encontrados para cada parâmetro em estudo, observou-se que somente os resultados da análise do parâmetro modulação da elipse para o olho esquerdo apresentaram uma diferença significativa entre os grupos controle e com DA ($p= 0,0205$), sendo que a mediana para o grupo controle foi de 2,97 (desvio padrão = 0,70) e a mediana para o grupo com DA foi de 2,13 (desvio padrão = 0,78), portanto menores para o grupo com DA.

Na análise dos parâmetros fornecidos pelo polarímetro de varredura confocal houve uma leve diferença significativa ($0,05 < p\text{valor} < 0,10$) nos parâmetros simetria ($p=0,0550$) e modulação da elipse ($p=0,0736$) para o olho direito e superior integral ($p=0,0517$) para o olho esquerdo, comparando-se os dois grupos estudados.

O parâmetro modulação da elipse é o resultado da diferença entre a parte mais espessa da camada de fibras nervosas e a parte mais fina, dividida pela parte mais fina observada abaixo da elipse (SUSANNA et. al., 1998). Pode-se supor que a leve diferença significativa do parâmetro modulação da elipse observada neste estudo, represente uma diminuição proporcional da porção mais espessa da camada de fibras nervosas, visto que esta camada mais espessa pode se localizar no quadrante superior ou inferior, observou-se que a diminuição da camada de fibras nervosas ocorreu preferencialmente nestas regiões.

Parâmetros como razão superior, razão inferior, superior/nasal, inferior/nasal, média da elipse, modulação máxima, superior máximo, média superior, e média inferior não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados por avaliarem as médias dos pontos analisados na camada de fibras nervosas, concordando com as observações de WEINREB et. al., 1995; SUSANNA et. al., 1998 e WEINREB et. al., 1998.

O parâmetro simetria do olho direito apresentou $p\text{ valor} = 0,0550$, sendo considerado como alteração levemente significativa, na análise entre os grupos. A simetria é a relação entre os 1.500 pixels mais espessos do quadrante superior e os 1.500 pixels mais espessos do quadrante inferior, significando que no grupo com DA houve uma discreta diminuição de fibras nervosas proporcional do quadrante superior do olho direito (mediana = 0,97) em relação ao grupo controle (mediana = 0,94).

O parâmetro superior integral do olho esquerdo apresentou uma alteração levemente significativa (p valor= 0,517), com mediana menor para o grupo com DA (mediana controle =0,19; mediana DA = 0,16), sendo que este parâmetro representa o volume total de fibras nervosas abaixo da eclipse no quadrante superior (SUSANNA et. al., 1998 e DUARTE et. al., 1999). Assim, podemos inferir que exista uma discreta diminuição do volume total de fibras nervosas no quadrante superior no grupo de pacientes com DA em relação ao grupo controle.

Os achados descritos acima podem não ser suficientes para afirmar, mas sugerir que no grupo com Doença de Alzheimer houve diminuição discreta dos axônios das células ganglionares na camada fibras nervosas, em acordo com os estudos de HINTON et. al., 1989 e TRICK et. al., 1989, mais especificamente no quadrante superior, quando comparados com indivíduos da mesma idade.

CHI et. al., em 1995 utilizando o polarímetro de varredura a laser, observaram que no envelhecimento normal ocorre diminuição da camada de fibras nervosas, preferencialmente nos quadrantes inferior e temporal, afirmando na ocasião, que poderia ocorrer uma perda seletiva de células ganglionares magnocelular, encontradas em maior concentração nos quadrantes inferior e temporal.

TRICK et. al., em 1989 observaram uma redução significativa na amplitude do eletrorretinograma por padrão reverso em pacientes com DA, indicando uma diminuição na população das células ganglionares da retina do tipo magnocelular. Esta população de células corresponde aproximadamente à 20% da população total das células ganglionares existentes na retina, estando este tipo celular relacionado à percepção global dos movimentos e estereopsia, alterações visuais freqüentes nos pacientes com DA (BUTTER et. al., 1996;

MENDEZ et. al., 1996) com preservação da acuidade visual e visão de cores (CRONIN-GOLOMB et. al., 1991), funções relacionadas às células tipo parvocelulares da camada ganglionar da retina.

Devido à superposição dos valores encontrados no grupo com DA e controle, embora significativamente diferentes no parâmetro modulação da elipse do olho esquerdo, estas diferenças de espessura da camada de fibras nervosas devem ser interpretadas com cautela frente a casos individuais. É importante salientar, para que não se extrapole erroneamente os resultados deste estudo, pois embora existam diferenças significantes, este aparelho não deve ser utilizado isoladamente no diagnóstico da DA, dada a sobreposição de valores que ocorrem nos dois grupos. Seus resultados devem ser interpretados em conjunto aos demais exames utilizados para esse fim.

Os resultados obtidos sugerem que a análise das fibras nervosas fornecida pelo aparelho mostrou uma pequena diferença entre o grupo controle e o grupo dos pacientes com DA. Em avaliações isoladas, a utilização do polarímetro de varredura a laser (GDx-II), deve ser limitada devido à grande variabilidade da camada de fibras nervosas na população normal (WEINREB et. al., 1995; TJON-FO-SANG & LEMIJ, 1997; WEINREB et. al., 1998).

Estudos posteriores ampliados poderão evidenciar pequenas diferenças ocorridas na análise da camada de fibras nervosas utilizando-se o polarímetro de varredura a laser (GDx—II) entre a população normal e com DA e também determinar sua relevância no seguimento longitudinal da doença.

7. CONCLUSÃO

- Apesar da avaliação da camada de fibras nervosas através da utilização do polarímetro de varredura a laser ser um exame objetivo, não invasivo, rápido, reprodutível e de fácil realização, alguns pacientes com DA não colaboraram o suficiente para a sua realização.
- Na análise do parâmetro modulação da elipse para o olho esquerdo, houve diferença significativa entre os grupos controle e com DA, apresentando valor menor da mediana no grupo com DA.
- Na análise dos parâmetros simetria e modulação da elipse do olho direito e superior integral do olho esquerdo houve uma leve diferença significativa entre os dois grupos estudados, havendo valores menores para o grupo com DA.
- Parâmetros como razão superior, razão inferior, superior/nasal, inferior/nasal, média da elipse, modulação máxima, superior máximo, média superior e média inferior não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados.
- O parâmetro simetria do olho direito apresentou diferença levemente significativa na análise entre os dois grupos, sugerindo uma diminuição da camada de fibras nervosas no quadrante superior do olho direito nos pacientes com DA, em relação ao grupo controle.

- Na análise do parâmetro superior integral do olho esquerdo observou-se uma leve diferença significativa para o grupo com DA, podendo representar uma discreta diminuição do volume da camada de fibras nervosas no quadrante superior deste grupo em relação ao controle.
- Pode-se sugerir neste estudo, através do descrito acima, uma diminuição discreta na camada de fibras nervosas, preferencialmente no quadrante superior no grupo de pacientes com DA.
- Apesar das diferenças observadas apresentarem uma diminuição discreta da camada de fibras nervosas em pacientes com DA, a análise da camada de fibras nervosas através do polarímetro de varredura a laser, necessitará de estudos posteriores ampliados para confirmar tais observações.

8. *SUMMARY*

Background: Definite diagnosis of Alzheimer's disease is only possible through neuropathological examination and criteria for clinical diagnosis are essentially based on exclusion of other dementing conditions. Visual performance is impaired in patients with senile dementia of Alzheimer's disease.

Purpose: To evaluate the effect of Alzheimer's disease on retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained with scanning laser polarimeter GDx-II

Methods: Eleven patients with clinical diagnosis of Alzheimer's disease and thirty-one age matched controls completed the study. All of them presented with no ocular disease. They underwent retinal nerve fiber layer thickness measurements with the GDx scanning laser system.

Results: Only the parameter ellipse modulation of left eye show a statistical significant difference $p = 0,0205$

Conclusion: Larger clinical trials are necessary to confirm if Alzheimer's disease affects the retinal nerve fiber layer.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIRAKSINEN, P.J.; NIEMINEN, H. & MUSTONEN, E. – Retinal nerve fiber layer photography with a wide angle fundus camera. **Acta Ophthalmol.**, 60:362-363, 1982.
- AIRAKSINEN, P.J.; TUULONEN, A. & WERNER, E.B. Clinical Evaluation of the optic disc and retinal nerve fiber later. In: Ritch R., Shields MB, Krupin T, editors. **The glaucoma**, Mosby, St.Louis, 481, 1989.
- ALBERT, E. - Senile Demenz und Alzheimersche Krankheit als Ausdruck des gleichen Krankheitsgeschens. Fortschr. **Neurol. Psychiatr. Ihrer Grenzgeb.**, 32:625-673, 1964.
- ALMEIDA, O.P. – Mini Exame do Estado Mental e o Diagnóstico de Demência no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 56(3-B):605-612, 1998.
- ALZHEIMER, A. – Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. **Allgem Zeit Psychiat. Psych-Gerich Med.**, 64:146-148, 1907.
- ANDERSEN, K.; NIELSEN, H.; LOLK, A.; ANDERSEN, B. & KRAGH-SORENSEN, P. – Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark. **Neurology**, 1:85-90, 1999.
- ANDERSON, D.R. – Automated static perimetry. In: **Mosby Year Book**, St.Louis, 92-113, 1991.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – Task Force on DSM-IV. DSM-IV options book: work in progress. Washington, DC: **American Psychiatric Association**, D:6-8, 1991.

ARAB, A. - Unité nosologique entre démence sénile et maladie d'Alzheimer d'après une étude statistique. **Sist. Nerv.**, 12:189-201, 1960.

ARAGA, S.; KAGIMOTO, H.; FUNAMOTO, K.; ADACHI, A.; INQUE, K. & TAKAHASHI, K. - Natural Killer cell activity in patients with dementia Alzheimer type. **Arch. Neurol.**, 47:380-381, 1990.

ARENBERG, D. - A longitudinal study of problem-solving in adults. **J. Gerontol.**, 29:650-8, 1974.

BASSI, C.J.; BLANKS, J.C.; SADUN, A.A. & JOHNSON, B.M. - The retinal ganglion cell layer in Alzheimer's disease: A whole mount study. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** (ARVO suppl.), 28:109 abstract, 1987.

BAXTER, L.R.; SCHWARTZ, J.C. & PHELPS, M.E. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. **Arch. Gen. Psychiatry**, 46:243-250, 1989.

BECKER, J.; HUFF, F. & NEBES, R. - Neuropsychological function in Alzheimer's disease. **Arch. Neurol.**, 45:263-268, 1988.

BERG, L. - Clinical Dementia rating (CDR). **Psychopharmacol Bull.**, 24:637-639, 1988.

BERTOLUCCI, P.H.F.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R. & JULIANO, Y. - O mini-exame do estado mental em uma população geral - impacto da escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr.** 52(1): 1-7, 1994.

- BLESSED, G.; TOMLINSON, B.E. & ROTH, M. - The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the grey matter of elderly subjects. **Br. J. Psychiatry**, 114:797-811, 1968.
- BOBAK, P.; BODIS-WOLLNER, I. & HARNOIS, S.C. - Pattern electrroretinograms and multiple sclerosis. **Am. J. Ophthalmol.**, 96: 72-93, 1983.
- BONFIGLIO, F. - Di epeciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. **Riv. Sperim. Fren.**, 34:196-206, 1908.
- BUTTER, C.M.; TROBE, J.D.; FOSTER, N.L. & BERENT, S. - Visual-spatial defcits explain visual symptoms in Alzheimer's disease. **Am. J. Ophthalmol.**, 22(1):97-105, 1996.
- CHAKRAVARTI, A.; SLAUGENHAUPT, S. A. & ZUBENKO, G.S. - Inheritance pattern of platelet membrane fluidity in Alzheimer disease. **Am. J. Hum Genet.**, 44:799-805, 1989.
- CHI, Q.; TOMITA, G. & INAZUMI, K. - Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. **J. Glaucoma**, 4:406-413, 1995.
- COGAN, D.G. - Visual disturbances with focal progressive dementing disease. **Am. J. Ophthalmol.**, 100:68-72, 1987.

- COHEN, J.; CRONIN-GOLOMB, A.; GROWDON, J.H. & CORKIN, S. – Color vision deficits in Alzheimer's disease. **Soc. Neurosci Abstr.**, 14:219, 1988.
- COLEMAN, P.D. & FLOOD, D.G. - Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease, **Neurobiol. Aging**, 8:521-545, 1987.
- CONSTANTINIDIS, J - Is Alzheimer's disease a major form of senile dementia? **Clinical, anatomical and genetic data. In: Aging**, 7:15-25, New York, Raven Press, 1978.
- CONSTANTINIDIS, J. & TISSOT, R. - Plaques séniles, dégénérescences neurofibrillaires et autres lésions cérébrales associées. (Morphologie et théories pathogéniques) **Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.**, 124:317-333, 1979.
- CONSTANTINIDIS, J. & RICHARD, J. - Alzheimer's disease In: **Handbook of Clinical Neurology**, 2(46):247-282, 1985.
- CRITCHLEY, M. – The neurology of old age. **Lancet**, 1331-1339, 1931.
- CRONIN-GOLOMB, A.; CORKIN, S. & GROWDON, J.H. - Contrast sensitivity in Alzheimer's disease. **J. Opt. Soc. Am.**, 4-7, 1987.

- CRONIN-GOLOMB, A.; CORKIN, S. & RIZZO, J. – Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. **Ann. Neurol.**, 29:41-52, 1991.
- CURCIO, C.A. & DRUCKER, D.N. – Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. **Ann. Neurol.**, 33:248-57, 1993.
- DAMASCENO, B. P. – Envelhecimento cerebral: O problema dos limites entre o normal e o patológico. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 57:36-40, 1999.
- DAVIES, D.C.; COUBRIE, P.M.; DONALD, B.C. & JOBST, K.A. – Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. **B. J. of Ophthalm.**, 79:596-600, 1995.
- DE AJURIAGUERRA, J.; BELLET-MULLER, M. & TISSOT, R. – A propos de quelques problèmes posés par le déficit opératoire de vieillards atteints de démence dégénérative en début d'évolution. **Cortex**, 1:232-256, 1964.
- DE AJURIAGUERRA, J. & GAUTHIER, G. – Etude de la désorganisation motrice dans un groupe de déments séniles "alzheimerisés". **Méd.Hyg.**, 22:409-410, 1964.
- DE AJURIAGUERRA, J. & TISSOT, R. - Application clinique de la psychologie génétique. In: F.Bresson and M. De Montmoullin(Eds). **Psychologie e Epistémologie Génétique, Thèmes Piagétien.**, 333-338, 1966.

- DE BONI, V. & CRAPPER, D. R. - Senile dementia and Alzheimer's disease. **A Current View Life Sci.**, 27:1-14, 1980.
- DELACOSTE, M.C. & WHITE, C.L. The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system. **Neurobiol. Aging**, 14:1-16, 1993.
- DETOLEDO-MORREL, L. & MORREL, F. - Alzheimer's disease: new developments for noninvasive detection of early cases. **Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.**, 6:113-118, 1993.
- DREHER, A.W. & REITER, K.R. - Retinal laser ellipsometry: a new method for measuring the retinal nerve fiber layer thickness distribution. **Clin. Vision. Sci.**, 7:481-8, 1992.
- DREHER, A.W. & REITER, K.R. - Scanning laser polarimetry of the nerve fiber layer. **Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.**, 1746:34-8, 1992.
- DREHER, A.W.; REITER, K.R. & WEINREB, R.N. - Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal nerve fiber layer ellipsometer. **Appl. Opt.**, 31:3730-5, 1992.
- DUARTE, F.B.; PARANHOS JR., A.; GALHARDO, R.A.; ABDANUR, L.R.A.; PRATA JR., J.A.; MELLO, P.A.A. - Reprodutibilidade do exame de mediada da camada de fibras nervosas da retina por meio da polarimetria de varredura a laser. **Arq. Bras. Oftal.**, 62(1): 555-59, 1999.

- DUGGAN, C.; SOMMER, A.; AUER, C. & BURKHARD, K. – Automated differential diagnosis threshold perimetry for detecting glaucomatous visual field loss. **Am. J. Ophthalmol.**, 100:420-3, 1985.
- EBLY, E. M.; PARHAD, I. M. ; HOGAN, D. B.& FUNG, T. S. – Prevalence ant types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. **Neurology**, 44:1593-1600, 1994.
- EHLERS, C. L. & KUPFER, D. J. – Effects of age on delta and REM sleep parameters electroencephalograph. **Clin. Neurophysiol.**, 72:118-125, 1989.
- FISCHER, O. – Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. **Monat Psychiatr. Neurol.**, 22:361-272, 1907.
- FISHER, L.; FREED, D.M. & CORKIN, S. – Stroop color-word test performance in patients with Alzheimer's disease. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, 12:752-765, 1990.
- FOLSTEIN, M.; FOLSTEIN, S. & MCHUGH, P. R. – Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatric Res.**, 12:189-98, 1975.

- FOT, K.; RICHARD, J.; TISSOT, R. & DE AJURIAGUERRA, J. – Le phénomène de L'extinction dans la double stimulation tactile de la face et de la main chez les déments dégénératifs du grand âge. **Neuropsychologie**, 8:493-500, 1970.
- FULLER, S.C. & KLOPP, H.I. – Further observations on Alzheimer's disease. **Am. J. Insanity**, 69:17-29, 1912.
- GAILLARD, M. – Epidemiological elements in pre senile Alzheimer's disease In: **Senile Dementia: Outlook for the future**. J. Wertheimer and M. Marois eds., New York, 411-425, 1984.
- GOLDSTEIN, F.; GREEN, J.; PRESLEY, R. M.; O'JILE, J.; FREEMAN, A.; WATTS, R. & GREEN, R. – Cognitive estimation in patients with alzheimer's disease. **Neuropsychology and Behavioral Neurology**, 9(1)35-42, 1996.
- GOTTFRIES, C. G. & ROOS, B. E. – Acid monoamine metabolites in cerebral fluid from Patients with pre senile dementia (Alzheimer disease). **Acta Psychiatri. Scand.**, 49:257-263, 1973.
- GRAVES, A. B.; WHITE, E.; KOEPESELL, T.D.; REIFLER, B.V.; VAN BELLE, G. & LARSON, E.B. – The association between head trauma and Alzheimer's disease. **Am. J. Epidemiol.**, 131:491-501, 1990.
- HAMILTON, M. – Development of a rating scale for primary depression illness. **Br. J. Psychiatry**, 6: 278-96, 1967.

- HASEGAWA, K., HONMA, A & SATO, H. – The prevalence study of age related dementia in the community. **Geriatr. Psychiatry**, 1:94-105, 1984.
- HENDERSON, A. S. - Epidemiology of Dementia Disorders. In: **Avances in Neurology, Alzheimer's disease**. Wurtman et. al., Raven Press, ltd. New York, 51:15-26, 1990.
- HINTON, D. R., SADUN, A. A., BLANKS, J.C. & MILLER, C. A. – Optic nerve degeneration in Alzheimer's disease. **The New England Journal of Medicine**, 315:485-487, 1986.
- HUANG, D.; SWANSON, E.A.; LIN, C.P. & HEE, M.R. – Optical coherence topography. **Science**, 254:1178, 1991.
- HUGHES, C.; BERG, L. & DANZIGER, W. L. – A new clinical stage for the staging of dementia. **Br. J. Psychiatry**, 140:566-572, 1982.
- Humphrey Field Analyzer - Owner's Manual. **Allergan-Humphrey** California, U.S.A., 5:7-25, 1991.
- HYMAN, B.T.; DAMASIO, A.R.; VON HOESSEN, G.W. & DAMASIO, H. – Alzheimer disease. **Ann. Rev. Public. Health**, 10:115-140, 1989.
- JERVIS, G.A. & SOLTZ, S.E. – Alzheimer's disease - the so-called juvenile form. **A. J. Psychiatr.**, 93:29-56, 1936.

- JONES, E.G. Laminar distribution of cortical efferent cells. In Peters, A.; Jones, E.G., eds. **Cerebral cortex**, New York: Plenum Press, 1:521-53, 1990.
- JORM, A.F.; KORTEN, A.E. & HENDERSON, A.S. – The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. **Acta Psychiatry Scand.**, 76:465- 479, 1987.
- KAPLAN, E. F.; GOODGLASS, H. & WEINTRAUB, S. – The Boston naming test. **Veterans Administration Medical Center**, Boston, 1978.
- KATZ, B.; RIMMER, S.; IRAGUI, V. & KATZMAN, R. – Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? **Ann. Neurol.**, 26:221-225, 1989.
- KATZ, J.; TIELSCH, J.M.; QUIGLEY, H.A. & SOMMER, A. – Automated visual field loss before manual Goldmann perimetry. **Ophthalmology**, 102:21-26, 1995.
- KATZMAN, R. – Alzheimer disease Medical Progress. **The New England Journal of Medicine**, 314(15): 964-971, 1986.
- KATZMAN, R.; TERRY, R.; BICK, K. – **Alzheimer disease: Senile dementia and related disorders**, New York, 1978.

- KERTESZ, A. – **Aphasia and associated disorders**. Grune & Stratton, New York, 1979.
- KERY, S.; ANTAL, A.; KALMAN, J.; JANKA, Z. & BENEDEK, G. – Early visual impairment is independent of the visuocognitive and memory disturbances in Alzheimer's disease. **Vision Res.**, 39:2261-5, 1999.
- KHACHATURIAN, Z.S. - Diagnosis of Alzheimer disease. **Arch. Neurol.**, 42:1097-1105, 1985.
- KIRSHNER, H. S. – Language disorders in dementia. **The Neurology of Aphasia**, Amsterdam, 1982.
- KIYOSAWA, M.; BOSLEY, T.M. & CHAWLUK, J. – Alzheimer's disease with prominent visual symptoms clinical and metabolic evaluation. **Ophthalmology** 96:1077-1086, 1989.
- KRAEPELIN, E. – Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. **Leipzig: Verlag v. Johann Ambroius Barth**, 1910.
- KUMAR, A. ; SCHAPIRO, M.B.; GRADY, C.L.; MATOCHA, M.F.; HAXBY, J.V.; MOORE, A .M.; LUXENBERG, J.S.; GEORGE-HYSLOP, P.H.; ROBINETTE, C.D. & BALL, M.J. – Anatomic, metabolic, neuropsychological and molecular genetic studies of three pairs twins discordant for dementia of the Alzheimer's type. **Arch. Neurol.**, 48:160-168, 1991.

- LAFORA, G.R. – Beitrag zur Kenntnis der Alzheimerschen Krankheit oder präsenilen Demenz mit Symptomen. **Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.**, 6:15-20, 1911.
- LAUNER, L.J.; ANDERSEN, K.; DEWEY, M.E.; LETENNEUR, L.; OTT, A.; AMADUCCI, L.A.; BRAYNE, C.; COPELAND, J.R.M.; DARTIGUES, J.F. & HOFMAN, A. – Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. **Neurology**, 1:278-84, 1999.
- LAWTON, M.P. & BRODY, E.M. – Assessment of older people: self monitoring and instrumental activities of daily living. **Gerontologist**, 9:179-86, 1969.
- MALAMUD, W. & LOWENBERG, K. – Alzheimer's disease: a contribution to its etiology and classification. **Arch. Neurol. Psychiatr.**, 21:805-827, 1929.
- McGEER, P.I. – Brain imaging in Alzheimer disease. **Br. Med. Bull.**, 42:24-28, 1986.
- MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D. & STADLAN, E.M. – Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. **Neurology**, 34:939-944, 1984.

- McMENEMEY, W.H. – Alzheimer's disease: a report of six cases. **J. Neurol. Psychiatr.**, 2:211-240, 1940.
- MENDEZ, M.F.; CHERRIER, M.M. & MEADOWS, R.S. – Depth perception in Alzheimer's disease. **Percept Mot Skills**, 83:987-95, 1996.
- MENDOLA, J.D.; CRONIN-GOLOMB, A.; CORKIN, S. & GROWDON, J.H. – Prevalence of visual deficits in Alzheimer's disease. **Optom. Vis. Sci.**, 72:155-167, 1995.
- MOUNTJOY, C.Q.; ROTH, M.; EVANS N.J.R. & EVANS, H.M. – Cortical neuronal counts in normal elderly and demented patients. **Neurobiol. Aging**, 4:1-11, 1983.
- NISSEN, M.J.; CORKIN, S. & BUONANNO, F.S. - Spatial vision in Alzheimer's disease: general findings and a case report. **Arch. Neurol.**, 42:667-671, 1985.
- NITRINI, R. – Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. **Rev. Psiquiatr. Clin.**, 26(5):262-7, 1999.
- PERUSINI, G. – Über Klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. In: Nissl F., Alzheimer A, eds. **Histologische und histopathologische Arbeiten**, vol.3 Jena: Gustav Fisher, 297-351, 1910.

- QUIGLEY, H.A.; ADDICKS, E.M. & GREEN, W.R. – Optic nerve damage in glaucoma III: quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. **Arch Ophthalmol.**, 100:135-146, 1982.
- QUIGLEY, H.A.; DUNKELBERGER, G.R. & GREEN, W.R. – Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in humans eyes with glaucoma. **Am. J. Ophthalmol.**, 107:453-464, 1989.
- QUINN, N. P.; ROSSOR, M. N. & MARSDEN, C.D. - Dementia and Parkinson disease, pathological and neurochemical considerations. **Br. Med. Bull.**, 42:68-90, 1986.
- RICHARD, J. – Neuropsychologie et gériatrie. **Méd. Hyg.**, 32:1189-1193, 1974.
- RICHARD, J. - Neurotransmitter metabolism in aging and Alzheimer disease. **Medicographia**, 4/1:19- 22, 1982.
- RICHARD, J., DROZ, P. & BIZZINI, L.- Current approaches to treatment of the psychologically handicapped elderly. In: J. Wertheimer and M.Marois(Eds), **Senile Dementia: Outlook for the future**, New York, Alan Liss, 253-265, 1984.
- RICHARDSON, E.P. & ADAMS, R.D. – Doenças degenerativas do sistema nervoso: Harrison : **Medicina Interna**, 10 edição, vol.2 (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1984.

- RODIECK, R.W., BINMOELLER, K.F. & DINEEN, J. – Parasol and midget ganglion cells of human retina. **J. Comp. Neurol.**, 233:115-132, 1985.
- ROTH, M.; TYM, E. & MOUNTJOY, C.Q. – CAMDEX: a standardised instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with special reference to the early detection of dementia. **Br. J. Psychiatry**, 149:698-709, 1986.
- SADUN, A. A., BORCHERT, M. & DE VITA, E. - Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. **Am. J. Ophthalmol.**, 104:113-120, 1987.
- SADUN, A A , & BASSI, C.J. – The visual system in Alzheimer's disease. In: Cohen, B.& Bodis-Wollner, **Vision and Brain**, I. Eds., Raven Press, ltd. New York, 331-347, 1990.
- SCHULTENS, P. – Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and others dementias. **Curr. Opin. Neurol.**, 13(4):391-6, 2000.
- SCHNITZLER, J.G. – Zur Abgrenzung der sog. Alzheimerschen Krankheit. **Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.**, 7:34-37, 1911.
- SCHOENBERG, B.S.; ANDERSON, D.A. & HAERER, A.F. – Severe dementia prevalence and clinical features in a biracial US population. **Arch. Neurol.**, 42:740-743, 1985.

- SCHUMAN, J.S.; HEE, M.R.; PULIAFITO, C.A. & COLEN, T.P. –
Quantification of nerve fiber layer in normal and glaucomatous eyes
using optical coherence tomography: a pilot study. **Arch. Ophthalmol.**,
113:586-596, 1995.
- SIATKOWSKI, R.; LAM, L.L.; ANDERSON, D.R.; FEUER, W.J. &
HALIKMANN, A.B. Automated Suprathreshold Static Perimetry
Screening for Detecting Neuro-ophthalmologic Disease.
Ophthalmology, 103: 907-917, 1996.
- SIMCHOWITZ, T. – La maladie d'Alzheimer et son rapport avec la démence
sénile. **Éncéphale**, 9:218-231, 1914.
- SIMCHOWITZ, T. – Sur la signification des sénile plaques et sur la formule
sénile de l'écorce cérébrale. **Rev. Neurol.**, 31:220-227, 1924.
- SPIELER, D.H.; BALOTA, D.A. & FAUST, M.E. – Stroop performance in
healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the
Alzheimer's type. **J. Exp. Psychol. Hum. Percept Perform**, 22:461-
79, 1996.
- SUSANNA JR., R.; TAKAHASHI, W.Y. & NAKAMURA, N.K.F. –
Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras
nervosas examinadas através da polarimetria a laser. **Revista Bras.**
Oftalm. 57(1):17-22, 1998.

- SZELIES, B.; GROND, M.; HERHOLZ, K.; KESSLER, J.; WULLEN, T. & HEISS, W.D. – QEEG mapping and pet in Alzheimer disease. **J. Neurol. Sci.**, 110:46-56, 1992.
- TERRY, R. D. - Dementia. A brief and selective review. **Arch. Neurol.**, 33:1-4, 1976.
- TETESKY, S.J. & DUFFY, C.J. – Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. **Neurology**, 52(5):958-65, 1999.
- TISSOT, R.; JOANNIDES, A.; RICHARD J.; DUVAL, F. & DE AJURIAGUERRA J.- Quelques aspects du langage des démences dégénératives du grand âge. **Acta Neurol. Belg.**, 67:911-923, 1967.
- TJON-FO-SANG, M.J.; LEMIJ, H.G. – The Sensivity and Specificity of Nerve fiber layer Measurements in Glaucoma as Determined with Scanning Laser Polarimetry. **Am. J. Ophthalmol.**, 123:62-9, 1997.
- TOMBAUGH, T.N.; MCINTYRE, N.J. – The mini-mental state examination: a comprehensive review. **JAGS**, 40:922-935, 1992.
- TRICK, G.L.; BARRIS, M.C. & BICKLER-BLUTH, M. - Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. **Ann. Neurol.**, 26: 226-231, 1989.

- TRICK, G.L. & SILVERMAN, S.E. – Visual sensitivity to motion: Age related changes and deficits in senile dementia of the Alzheimer type. **Neurology**, 41:1437-1440, 1991.
- TRICK, G. L., TRICK, L. R., MORRIS, P. & WOLF, M. - Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. **Neurology**, 45:68-74, 1995.
- TSAI, C.; RITCH, R. & DAVIDSON, M. – Optic nerve head parameters in Alzheimer's disease. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, (ARVO suppl), 29:46 abstract, 1988.
- WEINREB, R.N.; SHAKIBA, S. & ZANGWILL, L. – Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. **Am. J. Ophthalmol.**, 119:627-636, 1995.
- WEINREB, R.N.; ZANGWILL, L.; BERRY, C.C.; BATHIJA, R. & SAMPLE, P.A. – Detection of Glaucoma with Scanning Laser Polarimetry. **Arch. Ophthalmol.** 116: 1583-89, 1998.
- WERNICKE, T. F. & REISCHIES, F. M. - Prevalence of dementia in old age: clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older. **Neurology**, 44:250-253, 1994.
- WISNIEWSKI, H. M. - Alzheimer disease and senile dementia of the Alzheimer type. In: P.J.Vinken and C.W. Bruyn (Eds), **Handbook of Clinical Neurology**. Neurogenetic Directory I., Amsterdam, North-Holland Publ.co, 42:275-277, 1981.

WOLIN, M. J. – Alzheimer's disease and the eye. **J.S. C. Med. Assoc.**, 90(11):534-8, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Aging of neurons and its implications in human neuropathology. **Technical Report**, 665, Geneva, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. **Geneva: World Health Organization**, 45-49, 1992.

WRIGHT, C. E.; DRASDO, N. & HARDING, G. F. A. - Pathology of the optic nerve and visual association areas. **Brain**, 110:107-120, 1987.

10. ANEXOS

CONSENTIMENTO INFORMATIVO

Eu,.....
manifesto-me de acordo com a participação no estudo da avaliação da camada de fibras nervosas através do polarímetro confocal de varredura a laser GDx na doença de Alzheimer. Estou informado previamente como o exame é realizado e que este não proporciona riscos para minha saúde ocular ou sistêmica.

H.C. UNICAMP

Campinas, de de

responsável:

Endereço:

Telefone:

GRUPO CONTROLE

Od								
nome	Idade	simetria	superior ratio	inferior ratio	superior/inferior	nas.ix. Modulatio	Modula	number
JMK	60	1,05	3,82	3,64	2,09	2,82	4,23	12
DA	76	1,18	1,88	1,59	1,84	0,88	1,65	18
JBS	72	0,75	2,55	3,4	1,73	2,4	3,48	15
AP	78	0,96	1,81	1,89	1,98	1,07	2,78	12
JL	72	0,94	1,87	1,98	1,54	0,98	0,99	23
MMB	72	1,37	1,72	1,26	1,81	0,81	3,44	84
MMO	74	0,78	1,52	1,96	1,92	1,48	2,16	20
IBR	76	0,97	1,9	1,96	1,75	0,96	1,48	38
NP	67	1,01	2,24	2,23	1,68	1,24	2,52	25
BR	64	1	2,91	2,9	2,37	1,91	3,05	12
JOG	64	1,11	2,19	1,97	1,74	1,19	2	15
MCF	63	0,9	1,95	2,16	1,73	1,16	1,73	16
FMB	60	0,91	2,29	2,52	1,71	1,52	2,65	14
JZB	67	0,85	2,03	2,39	1,89	1,39	2,4	18
AS	62	1,06	1,07	1,86	1,62	0,97	1,65	35
MÉS	63	1,04	3,81	3,63	2,08	2,81	4,23	13
JB	69	0,85	2,03	2,39	1,89	1,39	2,4	18
TK	65	1,06	1,07	1,86	1,62	0,97	1,65	35
EC	81	0,97	1,82	1,9	1,99	1,08	2,79	13
LBF	64	0,93	1,86	1,97	1,53	0,97	0,98	22
MDS	65	1,38	1,73	1,27	1,82	0,82	3,45	85
MJ	68	0,79	1,53	1,97	1,93	1,49	2,17	21
ET	79	0,98	2,01	1,97	1,76	0,97	1,49	38
RS	70	1,01	2,24	2,23	1,68	1,24	2,52	25
AF	67	1	2,91	2,9	2,37	1,91	3,05	12
JPG	67	1,12	2,21	1,98	1,75	1,19	2,01	16
MC	66	0,9	1,95	2,16	1,73	1,16	1,73	16
JMO	63	0,91	2,29	2,52	1,71	1,52	2,65	14
DB	69	1,17	1,87	1,58	1,83	0,87	1,64	17
JES	65	0,75	2,55	3,4	1,73	2,4	3,48	15
MIS	84	0,85	1,8	2,13	1,25	1,13	1,4	26
media	68,77419	0,985484	2,110645	2,244194	1,80871	1,377419	2,382258	23,96774
desvio pad	6,238107	0,153576	0,615342	0,620504	0,224466	0,56085	0,871105	17,88945

					Olho esquerdo			
Age	Thickness	Average anterior	Average posterior	Average anterior integrated	Symmetry	Superior ratio	Inferior ratio	Superior/Inferior
63	63	87	68	0,275	1,21	2,54	2,09	1,65
89	92	105	101	0,306	1,1	1,76	1,6	1,97
60	62	68	79	0,199	0,85	1,99	2,35	1,6
76	79	70	103	0,158	1,13	2,42	2,14	2,17
82	89	98	99	0,265	0,85	2,48	2,91	2,28
54	54	71	49	0,236	1,06	1,81	1,71	1,55
60	64	60	80	0,15	0,94	2,09	2,22	1,91
53	54	64	59	0,17	0,79	1,93	2,46	1,09
67	71	88	77	0,277	0,82	1,57	1,91	1,68
57	63	79	72	0,24	1,18	1,99	1,68	1,78
89	93	106	103	0,3	1,02	1,73	1,69	1,84
78	80	94	86	0,26	1,04	2,27	2,19	2,37
73	76	97	78	0,298	1,23	2,29	1,86	2,21
50	56	58	67	0,133	0,95	1,45	1,54	1,15
75	77	89	88	0,286	0,84	1,91	2,28	1,77
62	62	86	67	0,273	1,2	2,53	2,08	1,64
50	56	58	67	0,133	0,95	1,45	1,54	1,15
75	77	89	88	0,286	0,84	1,91	2,28	1,77
77	80	71	104	0,159	1,14	2,42	2,15	2,18
81	88	97	98	0,264	0,84	2,47	2,9	2,27
55	55	72	50	0,235	1,07	1,82	1,72	1,56
61	65	61	81	0,16	0,95	2,1	2,23	1,92
54	55	65	60	0,18	0,81	1,95	2,47	1,1
67	71	88	77	0,277	0,82	1,57	1,91	1,68
57	63	79	72	0,24	1,18	1,99	1,68	1,78
90	94	105	102	0,3	1,03	1,74	1,7	1,85
78	80	94	86	0,26	1,04	2,27	2,19	2,37
73	76	97	78	0,298	1,23	2,29	1,86	2,21
88	91	104	100	0,305	1,11	1,75	1,5	1,96
60	62	68	79	0,199	0,85	1,99	2,35	1,6
65	67	76	64	0,21	0,7	1,74	2,47	1,22
68,35484	71,45161	82,06452	80,06452	0,236516	0,992581	2,007097	2,053548	1,783226
12,39502	12,86556	15,45949	15,92678	0,056834	0,15438	0,321592	0,377558	0,37639

ax.	Modulatio	se Modula	Number	prage thick	rlipse	Averaperior	Averterior	Averaperior	Integ	Sexo
1,54	3,94	20	71	73	79	86	0,245	m		
0,97	1,46	18	84	91	93	107	0,256	f		
1,35	3,2	24	52	55	51	71	0,142	m		
1,42	2,22	8	78	78	91	93	0,199	f		
1,91	3,38	11	55	62	65	82	0,189	m		
0,81	2,61	71	48	48	44	56	0,16	f		
1,22	1,96	12	75	78	90	90	0,236	m		
1,46	2,29	53	51	51	48	62	0,128	f		
1,05	2,97	42	59	63	58	83	0,188	f		
0,99	3,47	16	81	89	90	102	0,274	m		
0,84	1,74	34	89	89	97	108	0,291	m		
1,37	2,64	8	67	70	81	79	0,225	f		
1,29	3,03	19	53	55	59	62	0,169	m		
0,54	3,06	45	56	58	55	60	0,147	f		
1,28	3,35	17	69	73	69	95	0,192	m		
1,53	3,92	21	70	72	78	85	0,243	m		
0,54	3,06	45	56	58	55	60	0,147	f		
1,28	3,35	17	69	73	69	95	0,192	m		
1,43	2,23	9	79	79	92	94	0,199	f		
1,9	3,37	10	54	62	64	81	0,19	m		
0,82	2,62	72	48	49	45	57	0,17	f		
1,23	1,97	13	76	78	91	91	0,237	m		
1,47	2,3	54	52	52	49	63	0,129	f		
1,05	2,97	42	59	63	58	83	0,188	f		
0,99	3,47	16	81	89	90	102	0,274	m		
0,85	1,75	35	90	90	98	107	0,292	m		
1,37	2,64	8	67	70	81	79	0,225	f		
1,29	3,03	19	53	55	59	62	0,169	m		
0,96	1,45	17	83	90	92	106	0,255	f		
1,35	3,2	24	52	55	51	71	0,142	m		
1,47	1,78	51	52	53	51	66	0,139	f		
1,211935	2,723548	27,45161	65,45161	68,41935	70,74194	81,87097	0,201032			
0,332941	0,700617	18,59541	13,25604	13,9804	18,08677	16,75657	0,049318			

GRUPO DA

nome	Idade	Od simetria	uperior rati	nferior rati	cuperior/nas. ix.	Modulat	ose Modula	number
GR	68	0,96	2,47	2,57	2,09	1,57	2,23	11
VB	65	0,94	1,64	1,74	1,7	0,81	1,65	26
EIT	78	0,85	1,67	1,96	1,46	0,96	1,49	36
FJ	60	0,89	2,43	2,73	1,88	1,73	2,33	10
MSB	67	0,95	2,46	2,56	2,08	1,56	2,22	10
GA	65	0,95	1,65	1,75	1,71	0,82	1,66	27
JT	75	0,84	1,65	1,95	1,46	0,96	1,48	35
GD	60	0,89	2,41	2,72	1,89	1,72	2,34	11
IC	81	0,63	1,69	2,66	1,42	1,66	2,74	29
IV	79	0,97	1,85	1,91	1,65	0,91	1,25	23
TB	72	0,94	1,82	1,94	1,36	0,94	0,95	30
media	70	0,891818	1,9425	2,226364	1,7	1,24	1,849091	22,54545
desvio pad	7,46994	0,097552	0,376013	0,413238	0,260154	0,396888	0,552855	10,23097

Olho esquerdo													
Age	thick	lipse	Average	Anterior	Average	Anterior	Integ	Simetria	Superior	Ratio	Inferior	Ratio	Superior/Nas
53	53	65	52	0,164	0,96	2,08	2,18	1,31					
96	98	102	116	0,282	0,98	2,44	2,5	1,99					
71	75	81	88	0,222	1,07	1,58	1,48	1,45					
69	70	75	88	0,188	0,78	2,33	2,99	1,86					
52	52	64	51	0,163	0,95	2,07	2,17	1,3					
97	99	103	117	2,82	0,99	2,45	2,51	1,99					
70	74	82	87	0,221	1,08	1,57	1,48	1,46					
70	71	74	89	0,189	0,79	2,31	2,97	1,87					
72	74	67	97	0,182	0,69	1,13	1,63	1,42					
62	64	72	68	0,199	0,68	1,19	1,77	1,05					
79	82	89	89	0,248	0,86	2,49	2,88	1,47					
71,90909	72,75	79,45455	85,63636	0,443455	0,893636	1,967273	2,232727	1,560909					
14,59078	15,21722	13,67745	21,7084	0,789027	0,142146	0,511372	0,583234	0,315577					

ax.	Modulatio	se Modula	Number	range thick	rlipse	Averaperior	Aver:erior	Averaperior	Integ	Sexo
1,18	2,13	34	50	52	58	50	0,159	f		
1,5	2,32	10	82	87	95	108	0,26	f		
0,58	0,77	45	59	60	59	65	0,131	m		
1,99	3	10	58	67	59	88	0,151	m		
1,17	2,12	33	49	51	57	47	0,158	f		
1,51	2,33	11	83	87	97	107	0,27	f		
0,58	0,77	46	60	61	60	65	0,13	m		
1,99	2,99	11	57	66	60	89	0,152	m		
1,05	1,73	57	71	71	60	92	0,168	f		
0,77	1,55	75	46	50	44	58	0,12	f		
1,88	2,77	23	57	58	62	70	0,163	f		
1,290909	2,043636	32,27273	61,09091	64,54545	64,63636	76,27273	0,15075			
0,527569	0,78076	21,8499	12,49363	12,98741	16,22512	21,61523	0,049717			