

Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo

Ocular manifestations in patients with multiple sclerosis in São Paulo

Maria Auxiliadora M. Frazão Sabinelli ^(1,2)

Ralph Cohen ⁽³⁾

Antônio Murilo Ramalho ⁽¹⁾

Charles Peter Tilbery ⁽⁴⁾

Jonathan C. Lake ⁽⁵⁾

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi estudar a frequência e características das alterações oculares em pacientes portadores de esclerose múltipla (EM), no estado de São Paulo.

Métodos: Durante o período de março de 1996 a novembro de 1998, 64 pacientes, 48 mulheres e 16 homens com idades entre 17 e 59 anos, portadores de EM foram submetidos a exame ocular e exame de campimetria computadorizada.

Resultados: Dos 64 pacientes examinados, 44 (68,75%) apresentaram alguma manifestação ocular. A manifestação ocular mais freqüente foi a neurite óptica, acometendo 28 (43,75%) dos pacientes. Em 18 casos (28,1%) foi o primeiro sintoma da doença. Alterações da motilidade extrínseca ocular foram a segunda manifestação mais freqüentemente observadas. A diplopia acometeu 8 pacientes (12,5%) sendo em 6 (9,37%), a primeira manifestação da doença. A paralisia do reto lateral acometeu 2 pacientes (3,1%), sendo o estrabismo convergente o primeiro sinal da doença. Outras alterações observadas foram: uveítes em 4 pacientes (6,25%) e alteração do relevo iriano com pigmentação da cápsula anterior do cristalino em 3 pacientes (4,6%). Nenhum paciente apresentou nistagmo. O defeito de campo visual mais comumente observado nos pacientes que desenvolveram neurite óptica foi escotoma arqueado com defeito paracentral em 46,4% dos pacientes. Dois pacientes (7,1%) apresentaram escotoma central e alterações periféricas.

Conclusões: Alterações oculares são freqüentes na EM e muitas vezes são a primeira manifestação clínica da doença. Embora a neurite óptica tenha sido o achado mais freqüente, devemos ressaltar a possibilidade de outras alterações oculares precederem ou acompanharem o curso da doença.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Manifestações oculares; Características.

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Trabalho apresentado como tema livre no Congresso Brasileiro de Oftalmologia em Recife e no Congresso Panamericano de Oftalmologia e AAO em Orlando, 1999.

⁽¹⁾ Médica(o) assistente do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

⁽²⁾ Aluna do Curso de Pós Graduação, nível doutorado, da Universidade de São Paulo.

⁽³⁾ Diretor do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

⁽⁴⁾ Assistente do Departamento de Neurologia da Santa Casa de São Paulo.

⁽⁵⁾ Residente do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Maria Auxiliadora M. Frazão Sabinelli. Rua Dr. Guilherme Cristoffel, 250 apto. 191. São Paulo (SP) Brasil. CEP 02406-010. E-mail: sibi@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica, primária do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida, na qual a mielina é alvo de um processo autoimune, com conseqüente perda da função neurológica ¹.

Apresenta distribuição mundial, embora alguns povos sejam raramente acometidos. É uma doença relativamente comum em indivíduos da raça branca que vivem no norte dos EUA, Europa, Canadá e sul da Austrália. Entretanto alguns grupos étnicos como bantus, inuit, mongóis e húngaros raramente desenvolvem EM e neurite óptica ².

A doença afeta de 6 a 14/100.000 indivíduos no sul dos EUA e 30 a 80/

100.000 indivíduos no norte do Canadá e EUA. Atinge principalmente adultos jovens com 75% ou mais dos casos ocorrendo entre os 15 e 50 anos. Mulheres são mais comumente acometidas do que os homens, na proporção de 1,7/1,0. Não existem estudos concretos a respeito da prevalência da doença nos países latino-americanos.

Fatores imunogenéticos também têm sido associados ao desenvolvimento da EM^{3,4}. Existe aumento significativo de sua incidência em membros da mesma família. Além disto, tem sido observada com maior frequência, nestes pacientes, a presença de alguns dos antígenos do complexo maior de histocompatibilidade da classe I (HLA-A e HLA-B) e II (HLA-D) e correlação com algumas das alterações oculares encontradas nesta doença^{5,6}.

Investigações clínicas passadas recaíam, basicamente, na pesquisa de títulos de anticorpos no sangue e fluido cérebro-espinal. Com o avanço de técnicas laboratoriais, na área da imunologia, o enfoque de pesquisa tem sofrido modificações e a possibilidade da participação de um agente viral aventada. Outra hipótese é a de que o processo seja auto-imune por natureza e que seu desencadeamento esteja ligado à expressão de fatores genéticos e ambientais¹.

A EM apresenta diversas manifestações clínicas como diminuição das funções motora, sensitiva, cerebelar, cognitiva, urogenital, mental e visual, que caracterizam-se por períodos de exacerbação intercalados com períodos de remissão. Apesar da EM afetar, potencialmente, qualquer parte do SNC, muitos pacientes portadores desta doença apresentam como primeiro sinal o comprometimento ocular. Alterações súbitas ou silenciosas na visão são comuns².

Os achados oculares na EM incluem neurite óptica, retinites, vasculites periféricas, anormalidades na motilidade ocular que se manifestam com diplopia ou nistagmo e pars planitis. Todas devem ser reconhecidas pelo oftalmologista, embora a neurite óptica, pela sua alta frequência e estabelecida correlação com a EM, seja a alteração ocular que maior importância têm assumido no acompanhamento desses doentes. Muitas vezes é a primeira manifestação clínica da doença².

Os defeitos de campo visual são variados, não existindo nenhuma alteração típica descrita. Não é sempre que o campo visual central está afetado. Defeito arqueado em um dos quadrantes ou periférico pode manter a acuidade visual inalterada. O escotoma cecocentral é encontrado na minoria dos pacientes⁷.

O diagnóstico da doença é basicamente clínico, embora exames subsidiários como ressonância magnética, análise do fluido cérebro-espinal e estudos do potencial evocado sejam úteis para sua confirmação.

O objetivo deste trabalho foi estudar a frequência e características das alterações oculares encontradas em pacientes portadores de EM em São Paulo, e compará-las com as encontradas em outras populações.

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados, 64 pacientes, naturais e procedentes do

estado de São Paulo, sudeste do Brasil, portadores de esclerose múltipla que ingressaram no CATEM (Centro de Atendimento à Esclerose Múltipla) para acompanhamento da doença do período de março de 1996 a novembro de 1998. Os 64 pacientes incluídos eram pertencentes a um grupo de estudo para tratamento da doença com Interferon beta e tinham o diagnóstico clínico definido de EM, confirmado pela análise do líquido cérebro espinal e evidência de desmielinização na ressonância magnética do cérebro. Os critérios clínicos para diagnóstico de EM estão expostos na tabela 1. Foram excluídos pacientes com possível associação de outra doença neurológica ou sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, HTLV1, AIDS, doença de Behçet, sarcoidose, sífilis e doença de Lyme) com repercussão ocular.

Quarenta e oito pacientes (75%) pertenciam ao sexo feminino e dezesseis (25%) ao sexo masculino com idade entre 17 e 59 anos ($M=34,67 \pm 8,68$). Sessenta e três pacientes (98,46%) eram da raça branca e um da raça negra (1,56%).

Após confirmação diagnóstica de EM pela neurologia, os pacientes foram submetidos a exame ocular, por dois oftalmologistas, que constou de anamnese, medida da acuidade visual (AV) para longe e perto com a melhor correção óptica utilizando-se as tabelas de Snellen e Jaeger respectivamente, avaliação da motilidade ocular, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia do segmento anterior e do segmento posterior com o auxílio da lente de 3 espelhos de Goldmann, tonometria de aplanção, oftalmoscopias direta e indireta e campimetria computadorizada com perímetro automático modelo Humphrey 630, programa limiar central²⁴⁻².

Os resultados apresentados baseiam-se nos achados oculares no momento do exame e informações dos pacientes durante a anamnese.

Tabela 1. Critérios para o Diagnóstico Clínico da Esclerose Múltipla*

Clinicamente Definida

Evolução consistente (evolução com remissões e recidivas; pelo menos dois episódios separados por pelo menos 1 mês ou evolução lenta e gradativa por pelo menos 6 meses).

Sinais neurológicos documentados de lesões de um local da substância branca cerebral ou medula.

Início dos sintomas entre 10 e 50 anos de idade.

Nenhuma explicação neurológica melhor.

Provável

História de sintomas que remitem e recidivam, mas sinais não documentados e apenas um sinal comumente associado a EM.

Episódio único documentado de sintomas com sinais de mais de uma lesão da substância branca; boa recuperação.

Nenhuma explicação neurológica melhor.

Possível

História de sintomas que remitem e recidivam sem documentação de sinais.

Sinais objetivos insuficientes para esclarecer mais de uma lesão da substância branca central.

Nenhuma explicação melhor.

* Rose AS, Ellison GW, Meyers LW, Tourtellotte WW. Neurology 1976;26:20-22.

RESULTADOS

Quarenta e quatro pacientes (68,75%) apresentaram alguma manifestação ocular, sendo esta o primeiro sintoma da doença em 26 pacientes (40,6%) dos casos.

A neurite óptica foi o achado ocular mais freqüente, manifestando-se em 28 (43,75%) dos pacientes estudados e 63,6% do total de pacientes que apresentaram comprometimento ocular. A idade destes pacientes variou de 17 a 45 anos. Eram 7 do sexo masculino e 21 do sexo feminino. Em 4 pacientes do sexo masculino, com idade entre 21 e 32 anos, o acometimento foi bilateral. O acometimento foi simultâneo (acometimento de ambos os olhos em um período de 1 semana) em 1 caso, enquanto nos outros 3 casos o intervalo entre o acometimento de um olho e do outro foi de 6 meses a 4 anos. Em 24 casos, o acometimento foi unilateral. A neurite óptica foi a primeira manifestação da doença em 18 casos (28,1%), ocorrendo em 2 daqueles com manifestação bilateral. Em 16 casos apresentou-se isoladamente e acompanhada de outros sinais neurológicos em 2 casos. Em 6 casos o diagnóstico foi realizado no momento da crise. Nos demais 12, o intervalo entre a crise ocular e o diagnóstico da doença variou de 3 meses a 12 anos com média de 53,75 meses \pm 45,55, sendo geralmente realizado no segundo ou terceiro surto da doença. Nos 10 pacientes nos quais a neurite óptica não foi a manifestação primária, o sintoma ocorreu de 6 meses a 13 anos (M= 39,5 \pm 53,84) após o diagnóstico da EM, com manifestação unilateral em 8 casos.

A grande maioria dos pacientes (95%) que apresentaram neurite óptica referiram dor que antecedia ou acompanhava a crise.

Dos 28 pacientes que desenvolveram neurite óptica, 13 apresentavam AV igual a 1,0, 13 apresentavam AV melhor que 0,5 e dois apresentavam AV de MM. Estes pacientes apresentavam pupila de Marcus Gunn + e atrofia total de papila. Nos demais pacientes os reflexos pupilares estavam preservados. O período de recuperação após a crise, segundos os pacientes, variou de 7 dias a 4 semanas.

Alterações da motilidade ocular extrínseca, foram a segunda manifestação ocular mais freqüentemente observadas. A diplopia horizontal acometeu 8 pacientes (12,5%), sendo que em 6 foi a primeira manifestação da doença. A duração da crise foi de 5 dias a 2 meses (M=29 dias). O diagnóstico foi imediato em 2 dos casos. Nos demais, o intervalo entre o primeiro surto e o diagnóstico de EM variou de 5 dias a 4 meses (M= 86 dias). Em 4 casos a regressão da diplopia foi espontânea. A paralisia do músculo reto lateral (RL) foi observada em 2 (3,1%) pacientes, sendo a primeira manifestação da doença em um deles. No outro paciente ela manifestou-se 6 meses após o primeiro surto da doença. O primeiro paciente permaneceu estrábico.

Nistagmo não foi observado em nenhum dos pacientes.

As alterações encontradas na biomicroscopia foram inflamação ocular em 4 (6,25%) pacientes (um apresentava uveíte

granulomatosa anterior; 1 apresentava pars planitis com a presença de 2+/-4 de células no corpo vítreo; 1 apresentava vasculite periférica e presença de 1+/-4 de células no corpo vítreo e o outro apresentava uveíte anterior não granulomatosa acompanhada de edema cistóide de mácula), e presença de pigmentos irianos finos, amarronzados, depositados na área central da cápsula anterior do cristalino com acentuada diminuição das criptas irianas em 3 pacientes. Não havia sinais de atividade inflamatória ou qualquer alteração que sugerisse outra doença ocular.

Outros achados de exame foram : nevus de íris (1), placa de retinocoroidite cicatrizada temporal inferior (1) e ptose unilateral acompanhada de ambliopia (1).

Todos os pacientes apresentavam pressão intra-ocular normal.

O defeito de campo visual encontrado nos 13 (46,4%) pacientes com AV>0,5 foi escotoma arqueado e defeito paracentral. Nos 2 pacientes que apresentaram AV=MM o campo visual revelou escotoma central e alterações periféricas. Nos demais pacientes, o campo visual estava normal.

COMENTÁRIOS

A EM no Brasil é presumidamente rara, embora não existam estudos epidemiológicos concretos até o momento. Estudos a respeito das alterações oculares também são escassos nos países latino-americanos. As raras publicações limitam-se mais especificamente aos achados neuro-oftalmológicos como neurite óptica^{8,9}. No nosso estudo, pudemos examinar 64 pacientes por estarmos envolvidos num grupo de estudo multidisciplinar de EM.

Assim como em outras populações de diferentes partes do mundo, no presente estudo, na relação da freqüência da doença quanto ao sexo, houve predomínio do sexo feminino, com relação de 3:1; quanto a faixa etária, nossa amostra incluiu indivíduos de 17 a 59 anos, e praticamente só da raça branca.

No nosso estudo, a neurite óptica foi a manifestação mais freqüentemente encontrada, dentre os achados oculares na EM, tendo sido em 28,1% dos pacientes, a primeira manifestação da doença, fortalecendo a importância do conhecimento do perfil da moléstia e risco do paciente que apresenta neurite óptica isolada vir a desenvolver a EM. Segundo a literatura, os pacientes que desenvolvem neurite óptica, estão geralmente entre 15 e 45 anos com prevalência do sexo feminino de 3:1. A idade dos pacientes que desenvolveram neurite óptica, deste estudo esteve entre os 17 aos 45 anos, com maior prevalência na quarta década, estando de acordo com dados publicados, assim como a prevalência do sexo feminino sobre o masculino que foi exatamente de 3:1. Lana-Peixoto et cols.⁸, mostraram que numa série de 88 pacientes que apresentaram neurite óptica idiopática isolada (NOII), 9 desenvolveram EM após período que variou de 1 mês a 5 anos, em média 26

meses. Já Alvarez et cols⁹, em estudo semelhante publicaram dados no qual apenas 1 de 23 pacientes com NOII desenvolveu EM num período médio de 9,7 anos. No nosso estudo, o intervalo dos 18 pacientes que apresentaram NOII e o desenvolvimento da doença variou de 3 meses a 12 anos, com média de 50 meses. Esta observação ressalta a importância do acompanhamento constante e da investigação oftálmica dos portadores de neurite, já na primeira crise, pelo oftalmologista em conjunto com o neurologista, uma vez que quanto maior o tempo de acompanhamento provavelmente maior será a frequência de outras manifestações da EM. No Japão¹⁰, estudo prospectivo de 84 pacientes com NOII revelou uma conversão de 8,3% num período médio de seguimento de 5,2 anos, taxa esta similar às publicadas no Brasil⁸ e outros países orientais, como China¹¹, Índia¹² e Coreia¹³, onde a prevalência da doença também é baixa, com alta frequência de sintomas visuais no início da doença e predomínio do comprometimento do nervo óptico. Postula-se que fatores ambientais e genéticos tenham influência na prevalência da doença⁸. Possivelmente, países asiáticos e latino-americanos tenham fatores comuns influenciando a expressão da doença e progressão da NOII para EM.

A dor ocular esteve presente em quase todos os nossos pacientes (95%) que apresentaram neurite óptica, corroborando os achados da literatura².

Embora bilateralidade e recorrência da neurite óptica sejam considerados como fatores de risco para o desenvolvimento da EM⁸, não há dados no nosso estudo que dêem suporte a esta teoria, pois somente um paciente que desenvolveu a doença havia tido recorrência da neurite.

A oftalmoplegia internuclear é a causa mais comum de anormalidades da movimentação ocular e de diplopia na EM, ocorrendo em aproximadamente 53% dos casos¹⁴. No presente estudo, a diplopia foi a segunda manifestação ocular mais frequentemente observada, acometendo 12,5% dos pacientes. Estes valores podem ser explicados pela diferença do tempo de acompanhamento dos nossos pacientes ser menor. Como estes pacientes têm estado em constante seguimento por nós, há a possibilidade de observarmos o desenvolvimento desta alteração numa fase mais tardia da doença. É importante ainda ressaltar que em 6 dos 8 pacientes, a diplopia foi o primeiro sintoma da EM, alertando o oftalmologista que a diplopia pode ser sintoma precursor da doença.

Embora a EM seja causa pouco comum de paralisia de nervos cranianos, a frequência desta alteração aumenta em pacientes jovens, com predomínio da paralisia do VI par¹⁵. Dois dos nossos pacientes (3,1%) apresentaram paralisia do VI. Um deles estava com 28 anos e o outro com 39. Neste último paciente a paralisia foi irreversível, e o estrabismo foi o primeiro sinal da doença.

Embora o nistagmo tenha sido reportado em aproximadamente 67% dos pacientes portadores de EM^{15, 16}, não foi observado em nenhum dos nossos pacientes.

Em várias publicações, a EM tem sido associada à pre-

sença de inflamação intra-ocular (uveíte) e vasculite retínica, com incidência que varia de 2,4 a 27%¹⁶⁻²⁰. Esta diferença provavelmente é atribuída a diferentes populações estudadas, técnicas de exames e critérios diagnósticos. A uveíte intermediária é a mais comumente descrita, com o processo inflamatório variando de leve a intenso. Uveítes anteriores granulomatosas ou não também têm sido descritas. Na maioria dos casos, a uveíte é moderada, sem edema cistóide de mácula e não requer tratamento. Em dois dos pacientes que apresentaram uveítes, esta foi do tipo intermediária, sem edema cistóide de mácula. Em um deles era acompanhada de vasculite retínica periférica. Ambos apresentavam AV>0,6 e não foi instituído tratamento. Os outros 2 pacientes apresentavam uveíte anterior, sendo granulomatosa em um dos casos e não granulomatosa acompanhada de edema cistóide de mácula no outro. Este paciente referia ter tido episódio semelhante um ano antes do diagnóstico da EM e poderíamos especular que este pode ter sido o primeiro sinal da doença. Todos os pacientes com diagnóstico síndrome de uveítes foram submetidos a investigação clínica e laboratorial para outras possíveis causas de uveíte, não tendo sido encontrado nenhum dado positivo, dando suporte a possível associação com a EM. Em um trabalho recentemente publicado¹⁹, a uveíte granulomatosa foi documentada como um achado proeminente e precedeu sintomas neurológicos ou o diagnóstico da doença em alguns casos. A relação com a atividade da uveíte e exacerbação da EM não está estabelecida, embora muitos autores tenham notado a inflamação intra-ocular mais frequentemente associada com a doença ativa do sistema nervoso central. Os 4 (6,25%) pacientes deste estudo, que apresentavam uveítes estavam assintomáticos com relação à EM no momento.

As demais alterações encontradas no exame oftalmológico de alguns pacientes, como nevus de íris, placa de retinocoroide cicatrizada e ptose, foram achados de exame e provavelmente não tem relação com a doença. Apesar de revendo a literatura compilada, não termos encontrado descrição semelhante, chamou-nos a atenção a alteração do relevo da íris juntamente com a presença de pigmentação discreta a moderada na cápsula anterior do cristalino, observadas em 3 pacientes.

Segundo a literatura, os defeitos de campo visual encontrados neste pacientes são extremamente variados, não estando estabelecido um padrão característico. O escotoma cecentral é encontrado na minoria dos pacientes. Somente 2 dos nossos pacientes que manifestaram neurite óptica apresentavam este padrão de defeito. Em extenso estudo realizado em 1991, Optical Neuritis Treatment Trial⁷, defeito difuso de campo visual foi encontrado em 44,8% dos casos e 55,12% apresentavam alterações localizadas, embora não necessariamente centrais. No nosso estudo, o defeito de campo visual mais frequente nos pacientes que desenvolveram neurite óptica foi o escotoma arqueado com defeito paracentral, observado em 46,4% dos casos.

Concluindo, podemos dizer que os achados oculares na EM são freqüentes e muitas vezes a primeira manifestação clínica da doença. Embora a neurite óptica, tenha sido a alteração mais comumente observada, devemos ressaltar a possibilidade de outras alterações oculares precederem ou acompanhar o curso da doença.

SUMMARY

Purpose: *To study frequency and characteristics of ocular manifestations in patients with multiple sclerosis (MS) in the State of São Paulo.*

Methods: *From March, 1996 to November, 1998, 64 patients (48 female, 16 male, age 17 - 59) with MS underwent ophthalmologic examination and computerized visual field perimeter testing.*

Results: *Forty-four (68.75%) of 64 examined patients presented some kind of ocular manifestation. The most frequent manifestation was optic neuritis (28 patients - 43.75%). It was the first manifestation of MS in 18 (28.1%) patients. Alterations of ocular motility were the second most frequent finding. Eight (12.5%) patients suffered from diplopia, of which 6 (9.37%) presented this as their first manifestation of MS. Sixth nerve palsy occurred in 2 patients (3.1%), with esotropia as a first sign of the disease. Other findings can be listed: uveitis (4 patients - 6.25%), changes in iridian topography with anterior lens capsule pigmentation (3 patients - 4.6%). The most frequent visual field defect in the patients who presented optic neuritis was arcuate scotoma with paracentral defects (46.4%). Two patients presented central scotomas and peripheral changes. None of the patients presented nystagmus.*

Conclusion: *Our data shows that ocular findings in MS are frequent and many times are the initial manifestation of this disease. Although optic neuritis was the most frequent finding, we must emphasize the possibility of other ocular manifestations to be either preceding or occurring at the same time as this disease.*

Keywords: *Multiple sclerosis; Ocular manifestations; Features.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whitaker JN, Mitchell GW. Clinical Features of Multiple Sclerosis. In: Raine C, McFarland HF, Tourtellotte WW. Multiple Sclerosis: Clinical and pathogenetic basis. London, Chapman and Hall 1997.
2. Sergott RC, Beck WR, Lisak PR et al. Multiple Sclerosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR: Ocular Infection and Immunity. Baltimore, Mosby, 1996.
3. Haegert DG, Marrossu MG. Genetic susceptibility to Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1994;36(suppl 2):206-10.
4. Sadovnick AD. Genetic epidemiology of Multiple Sclerosis. A Survey. Ann Neurol 1994;36(suppl 2):194-203.
5. Ets ML, Rudick NA, Barnett GH et al. Stereotactic biopsy of an active multiple sclerosis lesion. Arch Neurol 1990;47:1299-303.
6. Malinovsky SM, Pulido JS, Goeken NE et al. The Association of HLA B8, B51, DR2 and Multiple Sclerosis in Pars Planitis. Ophthalmol 1993;100(8):-1199-205.
7. Keltner J, Spurr J. Quality Control Functions of the visual field reading center for the optic neuritis treatment trial. In : Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia. W B Saunders Company, 1992.
8. Lana-Peixoto MA, Lana-Peixoto M. The Risk of Multiple Sclerosis Developing in Patients with Isolated Idiopathic Optic Neuritis in Brazil. Arq Neuro Psiquiat 1991;49(4):377-83.
9. Alvarez G, Cardenas M. Multiple Sclerosis following optic neuritis in Chile. J neurol Neurosurg Psychiat 1989;52:115.
10. Isayama Y, Takahashi T, Shimoyama et al. Acute optic neuritis and multiple sclerosis. Neurology 1982;32:73.
11. Baoxum Z, Xiuqin L, Yupu G et al. Multiple Sclerosis: a clinical study of 70 cases. Clin Med J 1980;93:260.
12. Chopra JS, Radhakrishnan K, Sawhney BB et al. Multiple Sclerosis in North West India. Acta Neurol Scand 1980;62:312.
13. Kurtze JF, Park CS, Oh SJ. Multiple sclerosis in Korea: clinical features and prevalence. J Neurol Sci 1968;6:462.
14. Rullen JPH, Sanders EACM, Hogenheis LAH. Eye Movement Disorders in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. Brain 1983;106:121-40.
15. Rush JA, Yonge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV and VI: causes and prognosis in 1000 cases. Arch Ophthalmol 1981;99:77-9.
16. Warner J, Lessel S. Neuro Ophthalmology of Multiple Sclerosis. Clin Neurosci 1994;2(3-4):180-8.
17. Arnold AC, Pepose JS, Helpler RS et al. Retinal periphlebitis and retinitis in multiple sclerosis: Pathologic Characteristics. Ophthalmology 1984;91:255-62.
18. Kenison JB, Flynn T, Green WR. Retinal pathologic changes in Multiple Sclerosis. Retina 1994;14:445-51.
19. Lim JI, Tessler HH, Goodwin JA. Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis. Ophthalmol 1991;98:142-5.
20. Palimeris G, Marcomichelakis N, Konstantinidou V et al. Intermediate uveitis what is the natural course of the disease and its relationship with other systemic disease? Eur J Ophthalmol 1994;4(4):223-7.

Novidades na Internet!!!

Agora no site CBO você tem disponível todas as informações na íntegra dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
<http://www.cbo.com.br/abo>