

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

The Eye in Spaceflight: A Comprehensive Review

Bruno Emanuel Morgado Rebelo

M

2025



The Eye in Spaceflight: A Comprehensive Review

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Autor: Bruno Emanuel Morgado Rebelo

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número de estudante: 201905652

Endereço eletrónico: up201905652@up.pt

Orientador: Dr. João Nuno Melo Beirão

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia no Serviço de Oftalmologia da ULS Santo António

Docente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: brandaobeirao@gmail.com

The Eye in Spaceflight: A Comprehensive Review

Autor:

Bruma Emmanuel Mayrda Relato

(Bruno Emanuel Morgado Rebelo)

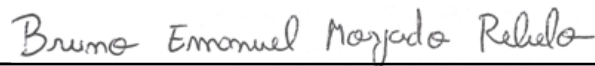
Orientador:

(João Nuno Melo Beirão)

Porto, 2025

Declaração de Integridade Científica

Eu, Bruno Emanuel Morgado Rebelo, estudante com o número de inscrição 201905652 do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, declaro que a presente dissertação, intitulada de “*The Eye in Spaceflight: A Comprehensive Review*”, é um trabalho original e genuíno. Durante o processo de investigação e elaboração deste trabalho, segui os princípios éticos e as normas académicas estabelecidas pela comunidade científica. Assumo a total responsabilidade pelo seu conteúdo e estou ciente das possíveis consequências da violação dos princípios de integridade científica.

A handwritten signature in blue ink, reading "Bruno Emanuel Morgado Rebelo", is positioned above a horizontal line.

(Bruno Emanuel Morgado Rebelo)

Porto, 2025

Dedicação

Aos meus pais, irmãos e avó, por serem o meu maior apoio.

Agradecimentos

A conclusão desta revisão bibliográfica marca o fim de mais uma etapa na minha vida académica e, como tal, são vários os agradecimentos a fazer às pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para este percurso.

Em primeiro lugar, agradecer ao Dr. João Melo Beirão por me ajudar a conciliar a medicina com outro grande interesse meu, por toda a disponibilidade que demonstrou ao longo de todo o processo e por todas as recomendações, opiniões e sugestões de melhoria.

Ao longo destes últimos anos, sobretudo desde que entrei para uma universidade que fica numa cidade um pouco distante da terra onde cresci, tenho percebido que, apesar de todo o esforço individual, não conseguiria chegar a este ponto e, consequentemente, concluir o meu percurso académico sem o apoio das pessoas que têm um enorme significado para mim, a minha família. Nesse sentido, quero agradecer aos meus pais, Macário e Anabela, aos meus irmãos, Paulo e Rúben, e à minha avó, Rosa, por tudo o que fizeram por mim, por me ajudarem a tornar-me na pessoa que sou hoje, por todos os esforços e sacrifícios que fizeram, por todas as conversas, chamadas, viagens de Avões até ao Porto, pelas palavras de apoio nos momentos mais complicados e por muito mais... sem eles, tenho a certeza que não conseguiria concluir esta etapa e, sem dúvida, que parte deste momento também lhes pertence. Por isso, muito obrigado!

Para além da família na qual nascemos, também temos a família que vamos escolhendo ao longo da vida. Assim, quero agradecer à minha namorada, Mariana, por ser um dos meus maiores apoios, por estar disponível sempre que precisei e por fazer com que o Porto também seja um pouco casa. Depois, seguindo uma frase que me marcou: *“Whatever you do in this life, it's not legendary, unless your friends are there to see it”*. De facto, tenho a sorte de estar rodeado de pessoas incríveis na minha vida. Nesse sentido, quero agradecer aos meus amigos de Avões, aos da Nexus e aos do Porto, por todas as ajudas e por todos os momentos partilhados.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Resumo

Introdução: A exploração espacial tem sido um tema de grande interesse desde o século passado, sobretudo durante a corrida espacial nas décadas de 50 a 70. Nos últimos anos, esta área tem ganho uma nova relevância, com alguns governos e agências espaciais a desenvolver projetos espaciais de longa distância - ida a Lua e Marte, por exemplo - e certas empresas privadas a investirem nesta área, de forma a, através da comercialização das viagens espaciais, promover o acesso ao espaço a um maior número de indivíduos. Por sua vez, o espaço apresenta condições ambientais diferentes das que existem na superfície terrestre, e, com este maior interesse, facilmente se percebe que, eventualmente, não só haverá mais indivíduos expostos a condições espaciais, como alguns o farão durante períodos de tempo nunca antes vistos. Nesse contexto, será importante perceber quais as possíveis alterações que ocorrem no corpo humano, sobretudo ao nível do sistema visual, um dos mais importantes, mas também dos mais sensíveis e delicados. Um exemplo bastante pertinente é a *Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome* (SANS).

Objetivo: O principal objetivo desta revisão bibliográfica consiste em verificar a literatura disponível sobre os possíveis efeitos das viagens espaciais no sistema visual humano, de forma a reunir e sistematizar, num só documento, a principal informação sobre o tema e, se possível, facilitar o acesso, compreensão e utilização por parte dos indivíduos a quem esta possa ser útil. Assim, pretende-se recolher e organizar informação sobre as principais alterações oculares decorrentes das viagens espaciais de curta e longa duração, fatores de risco associados e processos envolvidos no seu desenvolvimento, bem como explorar diferentes formas de diagnóstico, tratamento, medidas preventivas e protetoras, as quais podem ter utilidade clínica e, eventualmente, serem aplicadas na oftalmologia terrestre.

Metodologia: Para a realização desta revisão bibliográfica narrativa, recorreu-se à obtenção de artigos através da plataforma *Pubmed* com os seguintes filtros: publicados nos últimos 10 anos, em inglês e de acesso gratuito. A pesquisa foi realizada com base nos termos: #1 (“eye diseases” OR “ocular changes” OR “ophthalmology” or “eye”) e #2 (“spaceflight” OR “spacetravel” OR “aerospace medicine”), obtendo a base de dados final através de “#1 AND #2”. Com isto, obteve-se 213 artigos, dos quais 102 foram excluídos por não irem de encontro ao objetivo desta revisão. Adicionalmente, conforme necessidades adicionais, foram pesquisados artigos com conceitos relacionados - por exemplo, para o capítulo de anatomia, foram pesquisados artigos com os mesmos filtros e termos “eye” and “anatomy”).

Palavras-chave: Doenças oculares, Viagens Espaciais, Microgravidade, Radiação Espacial, Pressão Intracraniana, Fenómenos Oculares Fisiológicos

Abstract

Introduction: Space exploration has been a subject of great interest since the last century, especially during the space race that occurred between 50s and 70s. In the past few years, this field has become relevant once again, with some governments and space agencies investing in the development of long-distance space projects (such as missions to the Moon and Mars), and certain private companies exploring this area with the aim of promoting access to space to more individuals through the commercialisation of space travel. Space presents different environmental conditions from those on the Earth's surface and, given the growing interest, it becomes clear that more individuals will be exposed to space conditions, but also will do it with durations never previously experienced. So, in this context, it is essential to understand the potential changes that may occur in the human body, particularly in the visual system, which is one of the most important, yet also one of the most sensitive and delicate. A relevant example is Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS).

Aim: The main objective of this narrative literature review is to explore the available information on the potential effects of spaceflight on the human visual system, to gather, organize and systematise it in a single document and, if possible, facilitate access, understanding, and use by individuals who may find it useful. In that context, this review aims to collect and organise information on the main ocular changes associated with short- and long-duration spaceflight, the risk factors and underlying mechanisms, as well as the diagnosis methods, treatment options, and preventive or protective measures, which could potentially be applied in terrestrial ophthalmology.

Methods: For the development of this narrative literature review, *PubMed* was used to obtain articles with the following filters: published within the last 10 years, in English, and open access. The search was based on the following terms: #1 (“eye diseases” OR “ocular changes” OR “ophthalmology” OR “eye”) and #2 (“spaceflight” OR “spacetravel” OR “aerospace medicine”), with the final database generated using “#1 AND #2”. This search obtained 213 articles, but 84 were excluded for not aligning with the objective of this review. Additionally, depending on specific needs, further articles were retrieved using related concepts—for example, for the anatomy chapter, articles were searched using the same filters and the terms “eye” and “anatomy”.

Keywords: Eye Diseases, Space Flight, Microgravity, Cosmic Radiation, Intracranial Pressure, Ocular Physiological Phenomena

Lista de Abreviações

- ADN** - Ácido Desoxirribonucleico
- AT** - Adenosina Trifosfato
- HDTBR** - *Head-down tilt bed rest*
- HII** - Hipertensão Intracraniana Idiopática
- ITD** - *Impedance threshold devices*
- LADAR** - Laser Detection And Ranging
- LASIK** - Laser-Assisted in Situ Keratomileusis
- LBNP** - *Lower body negative pressure*
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- LVES** - *Low Vision Enhancement System*
- MMP** - Metaloproteinases da Matriz
- NASA** - National Aeronautics and Space Administration
- OCT** - Tomografia de Coerência Óptica
- PIC** - Pressão Intracraniana
- PIO** – Pressão Intraocular
- PL** - Punção Lombar
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- SANS** - Spaceflight associated neuro-ocular syndrome
- TAC** - Tomografia Axial Computorizada

Índice

<i>Agradecimentos</i>	<i>i</i>
<i>Resumo</i>	<i>ii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Lista de Abreviações</i>	<i>iv</i>
<i>Índice</i>	<i>v</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>vii</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>viii</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Materiais e Métodos</i>	<i>3</i>
<i>Olho Humano</i>	<i>4</i>
Anatomia	<i>4</i>
Olho e Pressões	<i>5</i>
Influências ambientais no funcionamento ocular	<i>6</i>
<i>Ambiente Espacial</i>	<i>8</i>
Voos Espaciais e Medicina Aeroespacial.....	<i>8</i>
Condições no Espaço.....	<i>8</i>
<i>Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS)</i>	<i>12</i>
Introdução	<i>12</i>
Principais Alterações na SANS.....	<i>13</i>
Principais Teorias Fisiopatológicas	<i>15</i>
Outras Teorias Fisiopatológicas	<i>22</i>
Análogos Terrestres.....	<i>23</i>
Medidas Preventivas.....	<i>25</i>
<i>Outras Alterações Oculares</i>	<i>27</i>
Introdução	<i>27</i>
Olho Seco	<i>27</i>
Abrasão Ocular e Corpos Estranhos	<i>29</i>
Infecção e Ulceração da Córnea	<i>30</i>
Luxação do Cristalino	<i>31</i>
Rutura Do Globo Ocular e Perfuração da Órbita.....	<i>31</i>
Deslocamento da Retina e da Coroide	<i>32</i>
Oclusão da Artéria ou Veia Central da Retina.....	<i>33</i>
Queimaduras Oculares.....	<i>33</i>
Lesão Ocular por Radiação	<i>34</i>

Radiação Não Ionizante	34
Diagnóstico.....	35
Introdução	35
Questionários de Avaliação Visual	35
Teste de acuidade visual e Grelha de Amsler	35
Fundoscopia e Fotografia do Fundo Ocular	35
Ecografia Orbital	36
Tomografia de Coerência Ótica.....	36
Fluoresceína.....	37
Lâmpada de Fenda.....	37
Inteligência Artificial	37
Aplicações Terrestres das Técnicas Diagnósticas utilizadas no contexto de SANS	37
<i>Protocolos de segurança na estação espacial internacional.....</i>	<i>40</i>
<i>Desafios Éticos e Logísticos no Contexto de Missões Espaciais</i>	<i>41</i>
<i>Limitações da Revisão.....</i>	<i>43</i>
<i>Conclusão.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelas</i>	<i>46</i>
<i>Figuras.....</i>	<i>53</i>
<i>Referências.....</i>	<i>67</i>

Lista de Tabelas

Tabela I – Alterações na SANS.

Tabela II – Possíveis teorias fisiopatológicas da SANS.

Tabela III – Diferenças entre SANS e HII.

Tabela IV – Análogos terrestres de condições espaciais e alterações detetadas.

Tabela V – Medidas preventivas da SANS.

Tabela VI – Avaliação ocular no contexto de voos espaciais

Lista de Figuras

Figura 1 – Anatomia olho humano

Figura 2 – Anatomia da Retina

Figura 3 – Adaptação dos sistemas fisiológicos à microgravidade

Figura 4 – Condições no ambiente espacial

Figura 5 – Principais alterações oculares no ambiente espacial

Figura 6 – Principais alterações da SANS

Figura 7 – Escala Frisén

Figura 8 – Redistribuição de fluidos

Figura 9 – Alterações com a redistribuição de fluidos

Figura 10 – Olho e relação com pressão intraocular e pressão intracraniana

Figura 11 – Predisposição genética para alterações no ciclo metabólico do carbono-1

Figura 12 – Sistema Glinfático

Figura 13 – Limitações no ambiente especial e em áreas terrestres remotas

Figura 14 – Proposta de sistema integrado de avaliação funcional e estrutural da visão na SANS

Introdução

A exploração espacial surgiu no século passado e, desde então, têm sido vários os desenvolvimentos científicos e tecnológicos nesta área. De facto, a exploração do ambiente para além da superfície terrestre teve uma enorme relevância entre as décadas de 50 e de 70, tendo a era espacial começado com o lançamento do primeiro satélite artificial a orbitar a Terra em 1957, o Sputnik 1. Desde esse feito, houve um enorme progresso, destacando-se a presença do ser humano no espaço através da realização de voos espaciais (desde Yuri Gagarin e Alan Shepard em 1961), da exploração da lua (desde o programa Apollo em 1969) e da construção das estações espaciais (Salyut 1971, Skylab 1973, Estação Espacial Internacional 1998) ¹.

Atualmente, após vários anos de estagnação, a exploração espacial voltou a ser uma área de grande interesse. De facto, alguns governos e agências espaciais começaram a desenvolver projetos espaciais de longa distância e duração - ida a Lua e Marte, por exemplo – e, desde 2010, que o setor privado tem demonstrado grande interesse neste tema, com certas empresas privadas (SpaceX, Blue Origin, Virgin Galactic) a investir de forma a, através da comercialização das viagens espaciais, promover o acesso ao espaço a um maior número de indivíduos, inclusivamente civis ^{1,2}. Assim, facilmente se percebe que o paradigma das viagens espaciais tem se alterado ao longo dos últimos anos, isto é, não só haverá mais indivíduos expostos a condições espaciais, como alguns o farão durante períodos mais longos do que aqueles que se verificaram até agora ². Neste contexto, será importante estudar as alterações corporais promovidas no ambiente espacial, sobretudo ao nível do sistema visual, que é um dos mais importantes, mas também um dos mais sensíveis. Nesse sentido, várias agências espaciais internacionais e nacionais, tal como a National Aeronautics and Space Administration (NASA), a European Space Agency (ESA) e a German Aerospace Center (DLR) tem se focado no estudo das alterações oculares com as viagens espaciais ³.

O espaço apresenta condições ambientais bastantes diferentes das que estão presentes na superfície terrestre, sobretudo no que toca a microgravidade – promove redistribuição de fluidos - e exposição a radiação cósmica. Outras possíveis contribuidores são, por exemplo, ambiente caracterizado por baixa humidade, altas concentrações de CO₂ nas estações espaciais, exposição a períodos de baixa pressão total e 100% O₂ nas atividades exteriores, e disrupção do ritmo circadiano. Consequentemente, as viagens espaciais acabam por afetar vários sistemas fisiológicos ³. O sistema visual é extremamente sensível às condições

terrestres, sendo, por exemplo, da atmosfera do planeta para a proteção em relação à exposição a raios UVB e à radiação cósmica ^{2,4}. Assim, têm sido reportadas várias alterações em astronautas submetidos a voos espaciais de curta e longa duração, nomeadamente alterações oftalmológicas refrativas e estruturais. Destas destaca-se a SANS - envolve, sobretudo, edema do disco ótico, encurtamento do globo ocular posterior, pregas na retina e na coroide e erros refrativos (hipermetropia; >0.75 D) -, mas também é importante explorar a possibilidade de irritação ocular, corpo estranho ou sensação de corpo estranho, olho seco, abrasão ocular, queimaduras oculares, úlceras na córnea e infeções oculares ^{5,6}.

Face à mudança de paradigma da exploração espacial, um melhor aprofundamento deste tema é essencial a curto e a longo prazo. Adicionalmente, esta pode ser uma oportunidade de desenvolver novas tecnologias de diagnóstico e de tratamento com eventual aplicação no ambiente terrestre, uma vez que as extremas condições no ambiente espacial podem levar à necessidade de inovação tecnológica e ao desenvolvimento de técnicas mais eficazes e seguras ⁷.

Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica, optou-se pela realização de uma revisão narrativa de forma a possibilitar uma abordagem abrangente, flexível e sem restrições metodológicas em relação a possíveis alterações oculares no ambiente espacial.

Para a obtenção de informação, recorreu-se, essencialmente, à plataforma *PubMed*. Nesse sentido, a pesquisa de material relacionado com as alterações oculares no ambiente espacial foi realizada com os seguintes filtros: publicação nos últimos 10 anos (desde 2015, inclusive), em inglês e de acesso gratuito.

Os termos utilizados foram: #1 (“eye diseases” OR “ocular changes” OR “ophthalmology” or “eye”) e #2 (“spaceflight” OR “spacetravel” OR “aerospace medicine”), procedendo-se a “#1 AND #2” para construir uma base de dados inicial. Com isto, obtiveram-se 213 artigos, dos quais 102 foram excluídos após leitura do *abstract*, por não irem totalmente ou parcialmente ao encontro do objetivo desta revisão.

Posteriormente, conforme a necessidade de informação adicional direcionada, foram pesquisados artigos com conceitos específicos - por exemplo, para o capítulo de anatomia relevante para este contexto, foram pesquisados artigos com os mesmos filtros da pesquisa inicial e com os termos “eye” AND “anatomy”.

Referir ainda que também se recorreu a conteúdo disponibilizado pela NASA, nomeadamente uma apresentação relacionada especificamente com a SANS.

No final, foram utilizados 67 artigos para a elaboração desta revisão narrativa.

Olho Humano

Anatomia

O olho humano permite-nos perceber e interpretar o ambiente que nos rodeia, sendo assim o principal órgão responsável pela visão. De facto, este apresenta uma anatomia complexa com várias estruturas que funcionam em conjunto de forma a captar, processar e transmitir a informação visual ao cérebro ^{8,9}. Estruturalmente, apresenta uma forma esférica, um diâmetro ântero-posterior de aproximadamente 22 a 27 mm e um diâmetro circunferencial de 69 a 85 mm ⁹.

O olho pode ser considerado como uma série de camadas de tecido sobrepostas, as quais se podem dividir em estruturas externas e estruturas internas ⁸. As estruturas externas têm como função proteger as estruturas internas e consistem nas pálpebras, conjuntiva, músculos oculares, cílios, glândulas acessórias e filme lacrimal. As estruturas internas têm funções estruturais e visuais, subdividindo-se em três camadas distintas: túnica fibrosa (camada externa), túnica vascular (úvea/camada média) e túnica interna (camada nervosa). A túnica fibrosa é constituída por duas camadas contínuas entre si: a córnea (camada transparente que ocupa o sexto anterior do olho) e a esclera (camada opaca que forma os cinco sextos posteriores). A camada intermédia é constituída por três camadas também contínuas entre si: a coroide, o corpo ciliar e a íris, de posterior para anterior, respetivamente. Já a túnica interna corresponde à retina e contém as células responsáveis pela captação da luz, transdução e transmissão do impulso nervoso para o nervo ótico. Esta pode ser dividida em duas camadas: uma pigmentada externa e uma neurosensorial interna; ou mesmo em 10 estratos: o mais externo é o epitélio pigmentar da retina (EPR) e os restantes 9 correspondem à retina sensorial propriamente dita e que aloja os fotorreceptores (cones e bastonetes). Adicionalmente, a área de maior acuidade visual é a mácula e encontra-se no polo posterior, enquanto o disco ótico é uma área insensível à luz e corresponde à saída dos axónios do globo ocular (figura 1 e figura 2) ^{8,9}.

Podemos ainda dividir o olho humano em 2 segmentos: o segmento anterior que está preenchido pelo humor aquoso e é constituído pela câmara anterior e a câmara posterior, e o segmento posterior que é constituído pelo corpo vítreo e apresenta humor vítreo. A câmara anterior vai desde a córnea até à porção anterior da íris e cristalino, sendo delimitada perifericamente pelo ângulo iridocorneano. A câmara posterior vai desde a superfície posterior da íris até à superfície anterior das fibras zonulares, sendo delimitada centralmente

pelo cristalino e periféricamente pelos processos ciliares. Já o corpo vítreo vai desde as fibras zonulares, o corpo ciliar e a superfície posterior do cristalino até à retina e nervo ótico. Esta divisão é importante porque o processo visual envolve a condução de luz ao longo destes espaços oculares e a respetiva refração consoante a estrutura que interage ⁹.

Em termos vasculares, a artéria oftálmica, ramo da carótida interna, é a principal artéria que irriga os elementos da órbita, incluindo o globo ocular. Já a conjuntiva e algumas estruturas anexas são irrigadas por uma vasculatura dupla que contém ramos da carótida externa e da artéria oftálmica ⁹.

Olho e Pressões

A **Pressão Intraocular** (PIO) corresponde à pressão de fluido que é exercida no olho, sendo mantida à custa de processos contínuos de produção e de drenagem. Por sua vez, a pressão exercida no interior do olho é determinada pela pressão externa e por alterações no volume do conteúdo no seu interior. Assim, tendo em conta os volumes neste contexto, as forças geradas no interior de um olho normal dependem, essencialmente, do humor aquoso, já que o humor vítreo, apesar de preencher uma larga porção da zona posterior do olho, apresenta um volume fixo, pelo que não está tipicamente envolvido na regulação da PIO ^{10,11}.

O Humor Aquoso desempenha uma função essencial a nível ocular. De facto, a forma do globo ocular deve permanecer constante e, para um normal funcionamento da visão, o percurso da córnea até a retina deve se manter desobstruído e relativamente transparente. Neste contexto, o humor aquoso é essencial para promover o volume, forma e nutrição das estruturas oculares internas, bem como para proteger e manter no posicionamento correto das superfícies de refração. Quanto à sua produção, esta ocorre no epitélio do corpo ciliar, a um ritmo de 2.5 µl/min (3.5 mL em 24H; apresenta variações diárias, sendo maior por volta das 12H e menor durante o período noturno) e através de mecanismos de secreção ativa (80%), ultrafiltração (15%) e difusão (5%). Numa fase inicial, o humor aquoso acumula-se na câmara posterior e, posteriormente, passa para a câmara anterior através da pupila. Já na câmara anterior, existem 3 possibilidades de drenagem: a maioria passa pela malha trabecular, localizada no ângulo da câmara anterior, entra no canal de Schlemm e atinge as veias episclerais (este mecanismo depende da pressão e é influenciado pela PIO e pela pressão hidrostática no canal de Schlemm); cerca de 20% passa do ângulo da câmara anterior para espaço supracoroidal e músculo ciliar e, atravessando a substância escleral, atinge a circulação venosa do corpo ciliar, coroide e esclera (é dependente da pressão); e uma pequena percentagem volta para a câmara posterior através da pupila ¹⁰.

A PIO é então uma medição da magnitude da força exercida pelo humor aquoso na superfície interna do olho anterior. Teoricamente, a PIO pode ser determinada pela equação de Goldmann, dada pela fórmula $PIO = [(F-U)/C] + P$, onde F é a taxa de produção do humor aquoso em $\mu\text{L}/\text{min}$, U é a taxa de drenagem pela via uveoescleral em $\mu\text{L}/\text{min}$, C é o coeficiente de drenagem em $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ e P é a pressão venosa episcleral em mmHg. Neste contexto, a PIO é bastante regulada, e alterações nos seus componentes podem modificá-la significativamente. De facto, perturbações na PIO estão muitas vezes associada ao desenvolvimento de patologias, onde, por exemplo, aumentos da PIO podem levar a stress mecânico e isquemia ao nível da retina ^{10,11}.

A **Pressão Intracraniana** (PIC) depende da relação entre três elementos: volume cerebral (~80%), volume sanguíneo (~10%) e volume líquido cefalorraquidiano (LCR; ~10%), de tal forma que se um destes aumenta, os outros devem se ajustar para compensar essa alteração ¹². Assim, esta pode ser modificada consoante fatores que afetem os fenómenos de produção e absorção de LCR, o volume sanguíneo, ou então devido à formação de edema ou de lesões ocupantes de espaço ¹². Por sua vez, o nervo ótico é uma extensão do sistema nervoso central (SNC) e está rodeado por três camadas de meninges: dura-máter, aracnoide e pia-máter. O espaço subaracnoide é preenchido por LCR e, como o espaço subaracnoide do nervo ótico intraorbitário é contínuo com o espaço subaracnoide que envolve o cérebro e a medula, assume-se que a PIC seja uniformemente distribuída nesse espaço ^{13,14}.

A PIO e a PIC relacionam-se ao nível da lâmina crivosa através do gradiente de pressão translaminar. A lâmina crivosa é a continuação da camada interna da esclera posterior e corresponde a uma estrutura trabecular constituída por várias camadas e poros de diversos tamanhos, os quais possibilitam a passagem de feixes de fibras do nervo ótico. O gradiente corresponde à diferença entre a PIO e a pressão no espaço subaracnoide do nervo ótico, a qual é aproximadamente equivalente à PIC. Em condições normais, a PIO é equivalente ou ligeiramente superior à PIC ¹³.

Influências ambientais no funcionamento ocular

O sistema visual engloba os órgãos sensoriais (olhos), nervo ótico, quiasma ótico, trato ótico, núcleo geniculado lateral no tálamo e o córtex visual. Por sua vez, existe uma relação entre a estrutura e função deste sistema com a sua suscetibilidade a condições do ambiente

envolvente, de tal forma que certas condições ambientais podem influenciar o seu funcionamento e ter impactos negativos ¹⁵.

O olho humano apresenta várias características que lhe conferem proteção em relação ao ambiente. Para começar, está localizado na órbita, uma estrutura óssea com funções de proteção e suporte. Adicionalmente, está rodeado por diversas estruturas que conferem proteção mecânica e isolamento, como os músculos extraoculares que controlam os movimentos, diversos nervos cranianos, vasos sanguíneos e tecido adiposo. Por sua vez, os cílios e os movimentos repetidos das pálpebras também constituem um mecanismo de defesa. Já ao nível da superfície ocular, a córnea e conjuntiva são inervadas por neurónios nociceptores polimodais com terminações nervosas que se ativam por forças mecânicas e alterações térmicas, ou seja, uma lesão ou inflamação ocular pode desencadear respostas motoras e autonómicas associadas a reflexos protetores, como os reflexos associados a piscar, lacrimejo, vasodilatação da conjuntiva e, possivelmente, blefarospasmo. Em termos vasculares, o olho apresenta um suprimento duplo ao nível da úvea e da retina. A nível da úvea, a intensa vascularização e o fluxo sanguíneo relativamente alto permitem que a temperatura ocular seja estável, enquanto os mecanismos autorreguladores da retina previnem alterações no fluxo sanguíneo e alterações nas pressões. Por fim, e como já referido, o olho apresenta o humor aquoso e o humor vítreo, os quais não são compressíveis, pelo que não se alteram com a variação da pressão atmosférica em função da altitude ¹⁵.

Fatores ambientais podem afetar, de forma direta e indireta, o componente ótico e o neurofisiológico do sistema visual, respetivamente. Apenas uma pequena porção do olho está em exposto diretamente no ambiente, pelo que os danos diretos devem acontecer nessa porção. Neste contexto, a visão depende da luz que alcança a retina, mais concretamente a mácula. Por sua vez, esse processo está relacionado com as diversas superfícies de refração (filme lacrimal, córnea, humor aquoso, cristalino e humor vítreo), pelo que fatores ambientais que afetem estas estruturas e, conseqüentemente, o mecanismo de refração da luz, vão alterar a visão. Dos possíveis fatores ambientais neste contexto há que destacar o ar seco, o vento, elevados níveis de radiação UV e a submersão. Em relação aos efeitos indiretos, estes resultam essencialmente da redução de fluxo sanguíneo e conseqüente diminuição da oxigenação da retina e do SNC. Contudo, há que considerar outras causas de limitação da perfusão de O₂, como alterações gravitacionais que aumentem a perfusão dos membros inferiores e diminuam a perfusão cerebral, e a exposição a reduzidas pressões de O₂ com o aumento da altitude ¹⁵.

Ambiente Espacial

Voos Espaciais e Medicina Aeroespacial

A linha de Karman corresponde à altitude na qual se estabelece o limite entre atmosfera terrestre e espaço exterior, isto é, a altitude a partir da qual a densidade atmosférica está reduzida ao ponto de ser insuficiente para que as superfícies de controle aerodinâmico de aeronaves convencionais sejam eficazes. Assim, qualquer viagem após os 100 Km acima do nível do mar é considerada um voo espacial, existindo três categorias de voos espaciais tripulados: suborbital, de órbita terrestre baixa e de exploração que ultrapassa a órbita do nosso planeta. Os voos suborbitais são relativamente curtos, duram algumas horas e a exposição a condições de microgravidade ocorre apenas durante alguns minutos. Já os voos de órbita terrestre baixa são os que se realizam entre 200 e 400 Km de altitude, como, por exemplo, os que se dão na Estação Espacial Internacional e os satélites que orbitam o nosso planeta. Por fim, os voos de exploração que ultrapassam a órbita terrestre abrangem as expedições à Lua e, possivelmente, a Marte e a outros objetos celestes. Ainda neste contexto, a medicina aeroespacial é a área da medicina que se dedica ao estudo de fenómenos fisiológico e patológicos em seres humanos durante estes voos. ¹⁶.

Condições no Espaço

Ao longo da história evolutiva do ser humano, os sistemas fisiológicos foram-se adaptando às condições terrestres, nomeadamente à gravidade, aos baixos níveis de radiação e à pressão atmosférica. Com as viagens espaciais, acaba por haver uma alteração desse paradigma e uma exposição ao espaço que, por sua vez, apresenta condições ambientais bastante diferentes das que existem na superfície terrestre. Nesse contexto, os astronautas têm apresentado algumas alterações, como perda óssea, atrofia muscular, alterações no sistema cardiovascular, imunitário e ocular, entre outras. Com a evolução da tecnologia, a construção da Estação Espacial Internacional e o aumento do interesse em viagens e missões espaciais, também se tem verificado um aumento no número e no período de tempo que seres humanos estão expostos a estas condições ^{17,18}. De facto, é importante ter em consideração os possíveis efeitos da microgravidade e da radiação cósmica, os dois principais fatores neste contexto. Adicionalmente, há ainda que considerar outras entidades, como a hipergravidade, as transições entre diferentes campos magnéticos, as vibrações, a maior concentração de CO₂, o ambiente restritivo em termos comportamentais e sociais, e as alterações do ritmo circadiano (figura 3 e figura 4) ¹⁷⁻¹⁹.

A gravidade é um fenómeno natural que promove que um objeto se mova em função de outro e, em termos fisiológicos, é essencial na regulação de vários organismos humanos. Na superfície da Terra apresenta um valor normal de 1g e no espaço, ao contrário do que muitas vezes se pensa, esta não está completamente ausente, mas sim com uma intensidade reduzida.

No ambiente espacial esta designa-se microgravidade e apresenta valores entre 0.0001-0.000001g (em média 10^{-6}) ¹⁸, referindo-se o termo a uma espécie de estado de queda-livre em que os *tidal effects* são reduzidos ¹⁷. A microgravidade afeta vários sistemas, nomeadamente o visual, o SNC, musculoesquelético, cardiovascular e imune, bem como respostas celulares e alterações de expressão genética ¹⁸. Isto acontece porque, enquanto na Terra a pressão sanguínea nos membros inferiores é maior devido à gravidade, no espaço a pressão hidrostática desaparece e, conseqüentemente, a pressão arterial iguala-se ao longo de todo o corpo, fazendo com que, em cerca de poucos minutos, 2 litros de sangue passem da parte inferior do corpo para a região cefálica. Com isto, há uma adaptação com redistribuição de fluidos (sangue, plasma, LCR, líquido linfático e fluido intersticial) e um aumento da pressão sanguínea nas porções superiores, uma diminuição da frequência cardíaca (devido a estimulação de barorreceptores no pescoço), vasodilatação e diminuição da pressão arterial média, alterações estas que promovem edema facial, diurese, diminuição do volume plasmático, osteoporose, sarcopenia e litíase renal ¹⁷. Em relação ao olho, surgiram alterações a nível celular, tecidual, fisiológico e funcional. De facto, cerca de 60% e 30% dos astronautas que estiveram 6 meses e 2 semanas, respetivamente, apresentaram alterações oculares significativas que levaram a diminuição da acuidade visual. Das alterações, destaca-se alterações anatómicas posteriores (edema disco ótico, encurtamento do globo ocular e pregas na coroide), erros refrativos (hipermetropia) e alterações no sistema vascular da retina com variações na pressão intraocular, entre outros (figura 5) ¹⁸.

A Radiação Cósmica consiste em iões e protões de elevada energia, neutrões, raios x, raios gama e partículas secundárias resultantes da colisão com os tecidos humanos e as naves espaciais. Enquanto na superfície terrestre a atmosfera é essencial no bloqueio de grande parte desta radiação, no ambiente espacial a exposição é muito maior e assume-se que terá efeitos em qualquer organismo vivo, incluindo humanos. Das alterações, destacam-se rutura de ligações moleculares, nomeadamente a quebra de cadeias simples e duplas de ADN que pode levar a mutações se não reparadas ¹⁷. De facto, sem a proteção por parte da atmosfera terrestre e campo magnético, os astronautas acabam por estar expostos, de forma contínua,

a radiação cósmica de baixa dose, a qual parece aumentar o risco de neoplasias e afetar negativamente o SNC, cardiovascular, imune e a retina, já que esta é extremamente sensível ao dano oxidativo que se encontra aumentado neste contexto ¹⁸.

Há ainda que referir os fosfenos e as cataratas. Os fosfenos são reportados desde o programa *Apollo*, entre 1961-1975, e consistem numa sensação luminosa resultante de uma excitação inadequada dos recetores da retina. No espaço, estes resultam da estimulação ao nível da retina, nervo ótico e córtex occipital por parte da radiação cósmica e das partículas solares energéticas. Os tipos de fosfenos mais comuns são os que se apresentam sob a forma de pontos ou linhas moveis ou estáticos, mas quando os raios cósmicos entram em certos ângulos podem interagir com o corpo vítreo e formar fosfenos azulados através do efeito de Cherenkov. Já as cataratas resultam de mutações ao nível dos genes responsáveis pelo controlo da transparência da lente intraocular, as quais podem resultar dos efeitos da radiação, que de alta quer de baixa dose ¹⁷.

O possível efeito sinérgico entre microgravidade e radiação cósmica tem sido bastante debatido. Comparando os efeitos da radiação cósmica em organismos vivos no ambiente terrestre (1g) e no ambiente espacial (microgravidade), foi possível, através de estudos recentes, verificar que o efeito combinado destes dois elementos parece ocorrer a nível moleculares, nomeadamente através de dano e sinalização pelas espécies reativas de oxigénio, respostas ao dano de ADN (reparação, replicação, transcrição, entre outros) e expressão de genes e proteínas (com regulação pela cromatina, controlo epigenético, entre outros) ¹⁸.

O conceito de Hipergravidade pode ser aplicável quando a força gravitacional é superior à da superfície da Terra (1g). Isto pode ocorrer, embora por curtos intervalos de tempo, no contexto de saída (descolagem) e reentrada na atmosfera terrestre. Através de estudos em modelos animais, foi possível verificar que são vários os sistemas afetados, como sistema cardiovascular, imune, vestibular e musculoesquelético. Neste contexto, há que referir hipertrofia muscular, promoção da miogénese e inibição da degradação muscular, bem como o aumento da massa óssea por estimulação da formação de osso, aumento da atividade de astrócitos para suprimir distrofia dos axónios e ainda estimulação da regeneração neuronal. Contudo, não foram detetadas evidências de alterações ao nível do sistema visual ou do olho em vertebrados ¹⁸.

Outra hipótese para o desenvolvimento de alterações oculares em ambiente espacial é a exposição a um ambiente com um aumento moderado da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), como o que existe na Estação Espacial Internacional. O aumento da pressão parcial de CO_2 arterial tem efeito vasodilatador e a microgravidade parece aumentar a sensibilidade a estas elevações. Assim, pensa-se que a redistribuição de fluidos e a elevação moderada de CO_2 possam ter um efeito sinérgico com aumento do fluxo sanguíneo cerebrovascular e aumento da pressão intracraniana (PIC). Com isto, há um desequilíbrio nas pressões dos fluidos ao nível do disco ótico e uma diminuição do gradiente de pressão translaminar, o que pode contribuir para alterações ao nível do olho. Contudo, estudos com análogos terrestres de microgravidade falharam em demonstrar que o aumento do CO_2 esteja relacionado com alterações oculares estruturais ou funcionais ²⁰.

Há ainda que ter em conta que com as missões espaciais de longa duração os astronautas acabam por estar inseridos num ambiente de elevado stress psicológico e que pode afetar a missão. Nesse sentido, destaca-se os distúrbios do ritmo circadiano e sono, o isolamento social, o ambiente confinado, os problemas emocionais, os conflitos interpessoais e o declínio cognitivo ²¹.

Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS)

Introdução

A exposição à microgravidade pelos astronautas nas missões espaciais de longa duração pode promover alterações fisiológicas e patológicas ao nível dos sistemas cardiovascular, músculo-esquelético, hematológico e neuro-ocular. Por sua vez, o conjunto de alterações oftalmológicas e neurológicas que ocorrem neste contexto constituem a síndrome neuro-ocular associada ao voo espacial (*Spaceflight associated neuro-ocular syndrome* – SANS). Assim, a SANS refere-se à constelação de achados oculares, neurológicos e neuro-imagiológicos, nomeadamente edema do disco ótico, encurtamento do globo ocular posterior, pregas na retina e na coroide e erros refrativos (hipermetropia; >0.75 D) (figura 6) (tabela I) ^{5,22-25}. Também será importante referir distensão da bainha do nervo ótico, espessamento da retina e coroide. Dentro destas alterações, o edema de disco ótico pode persistir meses após o retorno à Terra, enquanto os erros refrativos, pregas na coroide e encurtamento do globo ocular posterior podem persistir durante anos ^{22,23}. Atualmente, estudos indicam que em membros de missões de longa duração, cerca de 70% desenvolve um ou mais sinais de SANS, 18% SANS clinicamente significativa, mas nenhum desenvolveu alterações visuais definitivas após voos espaciais ²⁶.

Do ponto de vista histórico, a SANS foi descrita pela primeira vez em 2011 por Mader et al. numa coorte de 7 astronautas após 6 meses de missão espacial. Destes, foi registado edema do disco ótico em 5, encurtamento do globo ocular posterior em 5, pregas na coroide em 5, espessamento do nervo ótico em 6 e alterações visuais também em 6 ^{23,24}. Contudo, estas alterações oculares no contexto de voos espaciais não constituem um tema apenas nos últimos anos, isto é, num questionário da NASA realizado em 1980 já foram detetadas alterações oculares em 23% e 48% dos astronautas em missões espaciais de curta e longa duração, respetivamente, porém de forma menos detalhada face às limitações tecnológicas da época ²⁴.

Esta entidade clínica é bastante relevante no contexto de viagens espaciais, pois estas alterações oculares constituem um possível risco para a saúde dos astronautas e para o objetivo das missões. Assim, uma maior compreensão da SANS e o desenvolvimento de medidas de prevenção e/ou tratamento são uma prioridade no contexto da exploração espacial futura, onde os tempos de duração das missões espaciais serão cada vez maiores e onde haverá mais riscos associados ^{22,23}.

Principais Alterações na SANS

O **edema do disco ótico**, principal achado que leva ao diagnóstico de SANS, ocorre em grande parte dos astronautas submetidos a voos espaciais de longa duração. Inicialmente, era detetado em 16-19% dos indivíduos, mas com a utilização da tomografia de coerência ótica, a detecção de sinais precoces desta entidade ocorreu em 70% ²⁶⁻²⁸. Este consiste no edema da porção intraocular do nervo ótico, pode ser uni ou bilateral, e varia, em relação a momento de início e à magnitude, de astronauta para astronauta. Pode ser avaliado de forma direta através de observação clínica com fundoscopia, fotografia, tomografia de coerência ótica e, em casos mais graves, ressonância magnética e ecografia ²⁶. A causa exata ainda não é conhecida, mas certos aspetos podem explicar a variabilidade individual referida, como a morfologia da cabeça do nervo ótico, nomeadamente o tamanho do cálice ótico pré-voo, estando um menor tamanho associado a um maior risco. Outros aspetos como peso corporal, índice de massa corporal, sexo, idade ou experiência anterior em missões espaciais, não parecem estar relacionados com um maior risco de desenvolver edema ²⁸. O espessamento total da retina refere-se ao edema de disco ótico que acaba por atingir a retina, aumentando a sua espessura. Esta medida é importante, pois pode ser utilizada para monitorizar alterações oculares, com Laurie et al. a definir um aumento da espessura $>19.4 \mu\text{m}$ como um marcador precoce de edema do disco ótico. Adicionalmente, a escala de Frisén (figura 7) classifica o edema de disco ótico em 6 graus (0-5) e as indicações para punção lombar na SANS são: grau de edema de disco ótico maior ou igual ao grau determinado por fundoscopia; e pelo menos $55 \mu\text{m}$ de aumento médio da espessura total da retina, medido por tomografia de coerência ótica ²⁶.

O **encurtamento do globo ocular posterior** ocorre na zona de inserção do nervo ótico no globo ocular e foi reportado em cerca de 16% dos astronautas pós voos espaciais de longa duração. Esta alteração pode ser avaliada através de ecografia durante o voo espacial, mas na superfície terrestre, a ressonância magnética é o exame de imagem de eleição ²⁶. Através dos dados pré e pós voos espaciais, verificou-se que o encurtamento é mais intenso na primeira avaliação pós-voo e que, apesar de menos intenso, podem persistir durante vários anos, com 3 de 7 astronautas a manterem a alteração até 7 anos após o retorno à superfície terrestre ²⁹. Por sua vez, se severo, pode promover erros refrativos e diminuição da acuidade visual ²⁶.

As **pregas na retina e na coroide** foram reportadas em cerca de 25% de astronautas de voos de longa duração. Estas englobam pregas nas camadas superficiais da retina (prega da retina), na membrana basal da retina (prega da coroide) e/ou nos bordos da cabeça do nervo ótico (pregas peripapilares). Podem ser detetadas por fundoscopia ou tomografia de coerência ótica, e são uma entidade incluída nos aspetos a monitorizar dos astronautas em pré, durante e pós-voo ²⁶. Ainda não se sabe qual o mecanismo envolvido na sua formação, mas o timing, localização, orientação e padrão de apresentação podem ser essenciais para compreender o mecanismo fisiopatológico. Na SANS, as pregas da coroide foram as mais frequentes, ao contrário do que acontece na HII em que esse tipo de prega é menos comum, o que sugere que o aumento da PIC não será o único mecanismo envolvido. Além disso, estas pregas coriorretinianas são um elemento de preocupação pois, quando se desenvolvem na mácula ou na sua proximidade, podem afetar a visão e comprometer o sucesso das missões espaciais ³⁰.

Os **erros refrativos**, nomeadamente hipermetropia, foram das primeiras alterações da SANS a serem percecionadas, havendo casos reportados de astronautas na estação espacial internacional desde, pelo menos, 1989. Os astronautas, segundo regras estabelecidas pela NASA, devem apresentar uma acuidade visual de 20/20 para visão à distância e para a proximidade, de forma a não colocar em risco as missões espaciais, pelo que esta é uma entidade clínica bastante relevante ²⁹. 29% e 60% de membros de voos de curta e longa duração, respetivamente, reportaram degradação da acuidade visual ²⁶. Em relação ao mecanismo envolvido, estes parecem estar relacionados com outra alteração da SANS, o encurtamento e diminuição da convexidade do globo ocular posterior. De facto, esta alteração leva a uma redução do comprimento axial (em média reduz 0.08mm) e, consequentemente, a alterações refrativas, como a hipermetropia ²⁹. Adicionalmente, edema do disco ótico, espessamento da coroide e outras alterações da componente ótica do olho, também podem contribuir para estes erros refrativos ²⁶. Através de estudos em astronautas que regressaram à terra, foi possível determinar que alguns apresentavam um aumento até +0.75 dioptrias e que, em alguns casos, esta alteração se mantinha durante algum tempo. De forma a mitigar esta alteração refrativa, existem, atualmente, na Estação Espacial Internacional, uns óculos de “foco intenso” que apresentam lentes flexíveis e mais próximas do olho de forma a obter um maior controlo no ajuste da acuidade consoante o astronauta em causa ²⁹.

Principais Teorias Fisiopatológicas

A SANS é uma entidade relativamente recente e ainda não se compreende completamente quais os mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia. Nesse sentido, tem sido submetida a uma enorme investigação, razão pela qual, nos últimos anos, têm surgido várias teorias com o intuito de explicar este fenómeno neuro-ocular. Atualmente, apesar de ainda não se saber especificamente qual a etiologia e o mecanismo responsável por estas alterações oculares em astronautas, a SANS parece ser uma entidade multifatorial relacionada com vários mecanismos fisiopatológicos (tabela II) ²²⁻²⁴. Nesse contexto, em 2011 surgiu o modelo relacionado com a redistribuição de fluidos associada a aumento da pressão intracraniana e/ou compartimentalização da bainha do nervo ótico orbitário. Já em 2012 e em 2016, foram identificados outros fatores que poderiam contribuir para esta entidade, tais como polimorfismos genéticos, níveis de androgénios e estado vitamínico dos astronautas. Mais recentemente, certos estudos abordam o possível contributo por parte das alterações na dinâmica cerebral com as missões espaciais, nomeadamente o aumento da pulsatilidade sanguínea cerebral e fenómenos de remodelação vascular (2017), bem como o deslocamento ascendente por parte do cérebro e do quiasma ótico associados a forças exercidas na porção posterior do globo ocular (2018). O possível papel de disfunções ao nível do sistema glifático ocular e da compartimentalização do líquido cefalorraquidiano na fisiopatologia desta entidade também tem sido alvo de estudo nos últimos anos (2018). Por fim, a teoria mais recente surgiu em 2020 e está relacionada com a estase venosa induzida pela microgravidade e o consequente edema citotóxico/stress oxidativo local ao nível do disco ótico ²².

A **Redistribuição de Fluidos** foi uma das primeiras teorias a surgir para tentar explicar a fisiopatologia da SANS e parece estar relacionada com possíveis alterações da PIC relativamente à PIO e/ou fenómenos de compartimentalização ^{5,22}.

No ambiente terrestre, a gravidade influencia a pressão, volume e distribuição de fluidos. Neste contexto, alterações posturais também causam flutuações fisiológicas diárias na sua distribuição. De facto, na posição ortostática, o gradiente de pressões faz com que os fluidos se movam no sentido dos membros inferiores, enquanto na posição supina os fluidos sofrem uma redistribuição na direção cefálica. Com a microgravidade também existe uma redistribuição de fluidos na direção cerebral. ^{31,32}

No contexto neuro-ocular há que considerar a PIC e a PIO, os quais estão envolvidos ao nível do gradiente de pressão osmótica na lâmina crivosa. Por sua vez, estas estão relacionadas com o LCR e com os fluidos associados ao nervo ótico. O LCR é maioritariamente

produzido no plexo coroide e é removido em vasos venosos de baixa pressão a nível cervical (as veias jugulares internas constituem a principal via de drenagem) através de um mecanismo dependente da gravidade ²⁴. Já possíveis pontos de entrada de fluido no disco ótico são os capilares do nervo ótico, os vasos da coroide, o vítreo e o fluido do sistema glinfático ³². Com a exposição à microgravidade, e tal como referido, há uma alteração da pressão hidrostática corporal, redistribuição de fluidos e diminuição da drenagem venosa. Consequentemente, ocorre congestão venosa ao nível das veias vorticosas (via principal de saída de sangue no olho) e da coroide, bem como diminuição da reabsorção de LCR (Figura 8 e figura 9) ^{4,31,33,34}. Com isto, pode haver um aumento desproporcional da PIC em relação à PIO, redução do gradiente de pressão na lâmina crivosa e, consequentemente, alterações visuais por alterações na estrutura ocular posterior, uma vez que aumento da PIC é transmitida ao globo ocular e promove o surgimento de edema do disco ótico e espessamento do nervo por compressão do axónio. ^{31,33}. Por sua vez, a ausência de variações circadianas no ambiente espacial também pode contribuir para a SANS, já que passa a haver uma sobrecarga constante de fluídos a nível cerebral e deixa de haver períodos de alívio em que estes estão direcionados para os membros inferiores ^{31,32}. Por outro lado, o gradiente na lâmina crivosa não depende apenas da diferença entre PIC e PIO, mas também de propriedades biomecânicas que variam entre indivíduos (como a espessura da lâmina crivosa), pelo que variações anatómicas individuais podem explicar a variação na severidade de alterações entre astronautas ³³. Já anatomia pode ainda explicar porque é que, por vezes, o olho direito é mais afetado que o olho esquerdo, uma vez que a combinação de uma drenagem venosa assimétrica (o seio transversal direito costuma ser o dominante e, por isso, o mais propenso a congestão) e diferenças de perfusão arterial (a veia braquiocéfálica esquerda passa por cima da artéria carótida comum esquerda, pelo que a pode comprimir aquando da congestão) promovem uma maior pressão do lado direito em relação ao esquerdo ³². Em termos práticos, o aumento do volume das veias jugulares internas verificado em análogos terrestres de microgravidade e o aumento moderado de PIC detetado em punções lombares (PL) de astronautas após o regresso à terra (28 cm H₂O e 28.5 cm H₂O após 12 e 57 dias, respetivamente), parecem apoiar esta hipótese diagnóstica ^{22,24,25}.

Apesar do que foi referido anteriormente, alguns aspetos têm colocado em causa o papel do aumento da PIC como fator único na etiologia da SANS: alguns astronautas apresentaram PL com valores normais de PIC (21 cm H₂O e 22 cm H₂O após 19 e 66 dias, respetivamente) e a SANS apresenta diferenças em relação a uma doença da superfície terrestre relacionada com o aumento da PIC, a Hipertensão Intracraniana Idiopática (HII)

(tabela III) ^{22,23}. De facto, a HII é caracterizada por cefaleias, tinnitus pulsátil, diplopia e outras alterações visuais transitórias. Contudo, astronautas com SANS não reportaram a mesma intensidade nessas alterações. Adicionalmente, a maioria dos indivíduos com HII apresentam edema do disco ótico simétrico e bilateral, enquanto alguns astronautas com SANS apresentaram edema assimétrico e/ou unilateral. Assim, estes achados parecem sugerir que a SANS não resulta apenas de um aumento da PIC, pelo que se deve considerar outros fatores ²²⁻²⁴.

Outro mecanismo fisiopatológico que pode estar relacionado com o mecanismo de redistribuição de fluídos na SANS envolve a relação entre a bainha do nervo ótico e o LCR. De uma forma geral, assume-se que a composição e pressão do LCR é homogénea, dentro de limites moderados, em todos os compartimentos deste fluido. Contudo, já foi demonstrado que o espaço subaracnoide do nervo ótico pode se isolar dos restantes compartimentos em contextos específicos, como certas patologias, e originar uma síndrome de compartimentalização (figura 10) ²⁴. Como referido, alguns astronautas apresentaram edema simétrico, mas outros apresentaram assimetria nesta alteração, o que vai ao encontro de uma possível diferença no aumento da pressão do LCR ao nível da bainha do nervo ótico em alguns indivíduos. Por sua vez, a relação entre o espaço subaracnoide intracraniano e o espaço subaracnoide que envolve o nervo ótico faz-se através de uma ligação anatómica estreita, septada e em fundo de saco. Assim, esta estabelece um equilíbrio delicado ao fluxo de fluídos, o qual pode ser suscetível a perturbações por parte da redistribuição de fluídos com os voos espaciais. Ou seja, pode ocorrer um acúmulo assimétrico de LCR em torno do nervo ótico, com ou sem aumento da PIC ^{5,22,24}.

Certos **fatores genéticos, metabólicos e nutricionais** também parecem estar envolvidos na fisiopatologia da SANS ^{22,23}. Assim, é importante considerar a possibilidade de existir uma predisposição genética em certos indivíduos, uma vez que alterações no ciclo metabólico do carbono-1 parecem estar associadas a uma maior suscetibilidade para alterações oftalmológicas em astronautas ^{35,36}. De facto, tem-se observado uma maior incidência de alterações oculares, nomeadamente edema do disco ótico e pregas na coróide, em astronautas com aumento nos níveis de homocisteína sérica, cistationina, ácido metilmalónico, ácido metilcítrico, bem como em indivíduos com frequência aumentada dos alelos G do polimorfismo A66G no gene da metionina sintetase redutase (MTRR 66G) e alelos C do polimorfismo C1420T no gene da serina hidroximetiltransferase 1 (SHMT1 1420C). Por sua vez, baixas concentrações de vitaminas do complexo B, nomeadamente vitamina B2, B6

e B9, também foram associadas a estes mecanismos, pelo que, em indivíduos com os alelos de risco referidos, pode ser útil ponderar uma suplementação com vitaminas B ^{22,23,35,36}. Adicionalmente, existem outras associações, como os níveis de dihidroepiandrosterona (DHEA) pré-voo e o surgimento de exsudados algodinosos retinianos, ou as variações dos níveis de testosterona e o desenvolvimento de alterações refrativas ³⁵.

O mecanismo responsável, neste contexto, por uma maior suscetibilidade a alterações oculares ainda não está completamente esclarecido, mas pensa-se que a combinação de fatores genéticos com o estado nutricional de vitaminas do complexo B possa influenciar a remodelação do tecido conjuntivo ocular e a fisiologia endotelial. Do ponto de vista endotelial, a disfunção endotelial e o aumento da permeabilidade da microvasculatura pode levar a edema, bloqueio da drenagem de LCR, aumento da pressão no espaço subaracnoide e, conseqüentemente, compressão do nervo ótico e do globo ocular. Adicionalmente, a dissociação funcional da enzima responsável pela síntese de óxido nítrico (eNOS) pode contribuir para o stress oxidativo através da produção de compostos como o peroxinitrito ONOO^- . Este, por sua vez, ao comprometer a elasticidade de certas estruturas oculares, como a esclera e a lâmina crivosa, contribui para alterações estruturais que aumentam a suscetibilidade de certos indivíduos à redistribuição de fluídos com a microgravidade. Em relação ao tecido conjuntivo, as metaloproteinases da matriz (MMPs) são importantes pois são enzimas proteolíticas que degradam componentes estruturais da matriz extracelular, como o colagénio e a elastina, e que, em condições normais, estão inativadas pela presença de inativadores endógenos, como o óxido nítrico. Contudo, as células da esclera e do disco ótico respondem a alterações mecânicas, pelo que o aumento da pressão hidrostática pode promover ativação das MMPs, degradação da matriz e, conseqüentemente, aumentar a suscetibilidade a deformações. Por fim, elevadas concentrações de homocisteína e reduzidos níveis de folato têm estado associados a ativação de MMPs, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, remodelação vasoconstritiva, entre outras, as quais podem contribuir para alterações oftalmológicas consistentes com a SANS através de remodelação do tecido conjuntivo ocular, modificações na elasticidade e aumento da permeabilidade vascular (figura 11) ³⁶.

Nos últimos anos, **alterações na dinâmica cerebral** com as missões espaciais também têm sido estudadas como um possível mecanismo envolvido no desenvolvimento de SANS.

Uma dessas alterações é a **pulsatilidade cerebral**. Nesse contexto, parece que a microgravidade leva a um aumento da pulsatilidade e, assim, induz remodelação da

vasculatura e de estruturas do globo ocular posterior ^{22,23,37}. Como já referido, os astronautas parecem sofrer alterações hemodinâmicas quando submetidos a períodos de microgravidade. Por sua vez, com o passar do tempo, a pulsatilidade do volume sanguíneo cerebral sofre alterações, aumentando o seu valor. Posteriormente, esse aumento pode traduzir-se num aumento da pulsatilidade nos compartimentos de LCR, com ou sem alterações na PIC. Assim, se isso se mantiver durante longos períodos, passa a haver uma espécie de *water hammer effect*, o que leva a remodelação vascular e, potencialmente, das estruturas oculares posteriores ³⁷. As variações nos fatores genéticos, metabólicos e nutricionais também parecem estar relacionadas com a pulsatilidade cerebral, no sentido em que níveis aumentados de homocisteína parecem estar associados a uma maior pulsatilidade da artéria cerebral ²².

Outra alteração é o **deslocamento ascendente por parte do cérebro e do quiasma ótico**. Através de estudos imagiológicos realizados em astronautas após voos espaciais, verificou-se um deslocamento superior do encéfalo e do quiasma ótico em alguns casos. Por sua vez, essa alteração verificou-se, de forma consistente, em todos os indivíduos de voos de longa duração (12 em 12), mas não nos astronautas de viagens de curta duração (0 em 6), pelo que parece haver uma relação com o tempo de exposição à microgravidade. Em termos fisiológicos, este deslocamento superior parece exercer uma tração ao nível do nervo ótico, o qual tem a dura-máter da bainha afixada ao periósteo orbital. Assim, essa tração pode desencadear uma força anterógrada sobre o globo ocular, a qual pode promover o espessamento da bainha do nervo ótico e o achatamento posterior do globo ocular, duas entidades características da SANS ^{22,23}.

O **sistema glinfático**, descrito pela primeira vez em 2012, constitui um sistema de vias perivasculares no SNC envolvidas na remoção de metabolitos (toxinas e outros subprodutos da atividade neuronal) ^{22,23,38,39}. O LCR entra no cérebro através de canais perivasculares arteriais e, com o auxílio de canais de aquaporina-4, vai para o parênquima onde realiza trocas com o fluído intersticial. Posteriormente, é removido por vias perivasculares venosas, as quais levam a vasos linfáticos cervicais. Em 2015, foi proposta a existência de um sistema semelhante no sistema visual, nomeadamente de vias perivasculares que permitem a entrada de LCR no nervo óptico (figura 12). Assim, existem duas teorias que abordam o possível contributo deste sistema no desenvolvimento da SANS: fluxo retrógrado do LCR e o bloqueio de transporte glinfático ^{38,39}. Em relação ao fluxo retrógrado, a variação hemodinâmica com a alteração da gravidade leva a uma elevação da pressão na bainha do nervo ótico e força o LCR

periocular a entrar no nervo e disco óptico através das vias perivasculares da artéria central da retina (o que potencialmente contribui para edema do disco ótico) ^{22,23}. Em relação ao bloqueio, a redistribuição de fluidos com a microgravidade leva a um aumento a PIC, a qual pode reduzir ou até reverter a pressão diferencial na lâmina crivosa. Esta diferença de pressão é essencial para o escoamento glinfático ocular e, ao ser reduzida ou revertida, pode gerar uma espécie de válvula unidirecional entre os glinfáticos do nervo ótico e da retina, o que acaba por obstruir, parcial ou completamente, o fluxo de saída e, conseqüentemente, promover estase glinfática no disco ótico, sobretudo na região pré-laminar ²³.

Em relação ao **edema citotóxico**, a variação na distribuição de fluidos com a microgravidade pode promover uma estase venosa. Esta, por sua vez, interrompe a distribuição de nutrientes e a atividade metabólica, promovendo uma disfunção na síntese de adenosina trifosfato (ATP). Assim, há uma redução da atividade de Na⁺/K⁺ ATPase e desenvolve-se uma incapacidade em manter baixos níveis fisiológicos de Na⁺ a nível intracelular, com conseqüente formação de edema. A cabeça do nervo ótico é constituída por fibras nervosas sem mielina, pelo que necessita de grandes quantidades de ATP. Com isto, é uma zona bastante afetada neste contexto, levando ao edema de disco ótico característico da SANS. Adicionalmente, as vias inflamatórias e oxidativas também podem afetar a estase venosa e levar à formação de edema, uma vez que neutrófilos e outras células podem libertar radicais livres. Estes também inibem a atividade da Na⁺/K⁺ ATPase e ativam a metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9), uma enzima envolvida na degradação da membrana basal e de *tight junctions* ^{22,23}.

A **coroide** é uma das estruturas oculares que sofre alterações com a exposição à microgravidade. De facto, com o avançar de técnicas imagiológicas, nomeadamente a tomografia de coerência ótica (OCT), foi possível verificar que ocorre uma expansão desta estrutura logo após a entrada em microgravidade, a qual persiste ao longo das missões espaciais de longa duração e, em certos casos, até 30 a 90 dias após o regresso à Terra ²². Por sua vez, esta expansão da camada coroideia parece resultar de fenómenos agudos, como a rápida acumulação de sangue, e de fenómenos crónicos, como a acumulação crónica de fluído intersticial na região peripapilar durante as missões de longa duração ^{22,23}. Em relação às alterações agudas, e tendo em conta que a coroide não possui uma capacidade de autorregulação de fluidos, a microgravidade ao provocar deslocções cefálicas de fluído e congestão venosa, sobretudo nas veias vorticosas, as principais vias de drenagem da coroide,

leva a um aumento agudo do volume coroideu e a um pico da PIO ²³. Em relação aos eventos crónicos, a filtração constante e sustentada de fluido dos capilares coroideus para o espaço intersticial peripapilar, associada à alta vascularização da coroide com ausência de autorregulação na mesma, leva a uma acumulação progressiva de fluído e espessamento. Por sua vez, o sistema glinfático pode demorar semanas a drenar este fluído intersticial, o que pode explicar a recuperação lenta da expansão coroideia após o regresso à Terra ^{22,23}. Será ainda importante referir que a expansão coroideia parece ser um dos mecanismos que contribui para o edema de disco óptico presente na SANS ²³.

Outras Teorias Fisiopatológicas

Para além dos elementos referidos anteriormente, o ambiente espacial introduz outros fatores que podem ser relevantes para a etiologia da SANS. De facto, são vários os elementos a considerar, como ambiente com níveis elevados de CO₂ na Estação espacial Internacional, a realização de exercício físico de resistência, aumento da exposição a radiação cósmica e a combinação destes ou outros fatores. Adicionalmente, também há que ter em consideração que alguns indivíduos serão mais ou menos expostos consoante fatores anatómicos e estilo de vida ²⁴.

O sistema imune ocular é essencial na homeostase ocular e previne infeções oculares. Contudo, nas condições das missões espaciais pode haver uma disrupção deste sistema, ao nível de inflamação ocular e de alterações no sistema imunitário. De facto, o aumento da PIC pode levar a alterações estruturais oculares e estas podem promover processos inflamatórios. Nesse sentido, em astronautas com SANS verificou-se: aumento de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6), diminuição de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10) e alterações sugestivas de resposta inflamatória ligeira (aumento significativo de interleucina-8 e do fator de necrose tumoral alfa - TNF- α), inflamação crónica persistente (níveis elevados de quimiocinas como CCL2, CCL4 e CXCL5) e resposta adaptativa ao stress inflamatório (aumento dos níveis de IL-1ra, um inibidor natural da ação pró-inflamatória da IL-1). Por sua vez, as amostras tenderam a regressar a valores basais após o fim das missões espaciais, o que demonstra uma recuperação do equilíbrio imunitário. Já em relação a alterações no sistema imunitário, verificou-se redistribuição de leucócitos, alterações na maturação das células T CD8+ e redução da função das células T, alterações estas que estão associadas a um aumento na suscetibilidade a infeções ⁴⁰.

A anemia espacial é uma entidade caracterizada pela diminuição do número de glóbulos vermelhos e do volume plasmático no contexto de uma hemólise seletiva que ocorre durante os voos espaciais. Por sua vez, a diminuição da concentração de hemoglobina ocorre de forma gradual ao longo do tempo e foi encontrada em cerca de 10% de indivíduos com HII, motivo pela qual também poderá ser relevante estudar no contexto da SANS ⁴¹.

Análogos Terrestres

Uma das limitações para uma melhor compreensão da SANS é o tamanho reduzido das amostras de estudo, uma vez que são poucos os indivíduos que acabam por estar expostos a condições espaciais. Assim, os análogos terrestres surgiram como alternativa no estudo desta entidade clínica e têm sido essenciais para uma melhor compreensão e desenvolvimento de medidas preventivas ^{22,23}. Por sua vez, são vários os tipos de análogos (tabela IV): imersão a seco, imersão em água, repouso em cama inclinada com a cabeça para baixo (*Head-down tilt bed rest* – HDTBR), suspensão unilateral de um membro inferior e voo parabólico ²².

O HDTBR é um dos análogos mais promissores no estudo da SANS e, de forma a mimetizar a redistribuição de fluidos na microgravidade, implica colocar indivíduos numa posição supina 6º abaixo do plano horizontal durante longos períodos de tempo. Mais recentemente, verificou-se que alterações subtis dessa posição, como o uso de almofadas ou elevação cefálica para refeições, permite um alívio transitório da redistribuição cefálica de fluidos, algo que não acontece nos voos espaciais e que pode afetar os resultados finais, pelo que, nesse contexto, começaram a surgir estudos de HDTBR sem essas variações ²². Com isto, este análogo tem sido capaz de reproduzir algumas das alterações da SANS, como edema do disco ótico, distensão da bainha do nervo ótico, aumento da espessura da coroide e da camada de fibras nervosas da retina ^{22,23}. Por sua vez, também tem sido bastante útil no estudo das teorias fisiopatológicas, sendo utilizado no estudo da pulsatilidade cerebral (onde foi utilizado para avaliação da pulsatilidade com espectroscopia de radiação infravermelha) e nas alterações no ciclo metabólico do carbono-1 (para estratificar a magnitude do edema do disco ótico em indivíduos com variação dos alelos de risco, MTRR 66G e SHMT1 1420C) ²³. Contudo, também apresenta algumas limitações, das quais se destacam as pequenas amostras de estudo, o facto de implicar longos períodos na posição referida e a existência de contacto contínuo entre a região posterior do corpo e a superfície do leito, algo que não está presente nos voos espaciais. Por outro lado, em estudos comparativos entre astronautas, após voos espaciais, e indivíduos, após HDTBR, verificaram-se diferenças significativas em relação a algumas alterações, como o facto de a HDTBR subestimar o espessamento da coroide (diferença de 27 µm entre grupos), sobrestimar o edema do disco ótico (maior incidência no HDTBR) e haver um aumento da densidade vascular com HDTBR, enquanto se encontra reduzida no ambiente espacial ²³. Apesar de não haver nenhum análogo perfeito, o HDTBR tem sido essencial no estudo de etiologias, fatores de risco e medidas preventivas da SANS

^{22,23}.

A SANS manifesta-se durante e após os voos espaciais de longa duração, mas momentos transitórios de microgravidade, como os que se verificam nos **voos parabólicos** constituem uma forma de estudar a PIC neste contexto. Para isso, é necessária uma aeronave que realize ciclos repetidos de aceleração ascendente de 1,8g (hipergravidade), seguidos por cerca de 25 segundos de queda-livre, ou seja, microgravidade. Em estudos realizados no passado, onde se mediu diretamente a PIC, verificou-se que esta foi significativamente reduzida em comparação com a da posição supina na superfície terrestre, mas permaneceu superior à da posição ortostática (90º). Assim, e tendo em conta os longos períodos em que os astronautas estão em ambiente espacial, o facto de a PIC não apresentar os mesmos valores do ortostatismo pode contribuir para alterações estruturais a nível ocular e desenvolvimento da SANS ²².

O banho de **imersão a seco** também funciona como análogo, uma vez que mimetiza vários aspetos dos voos espaciais (por exemplo, imobilização) e afeta diversos mecanismos fisiopatológicos (por exemplo, sistema cardiovascular, sistema nervoso simpático, PIC). Este induz uma centralização de fluidos corporais, imobilização e hipocinesia, o que promoveu um espessamento no quadrante temporal da camada de fibras nervosas da retina e um aumento significativo do diâmetro da bainha do nervo ótico ⁴². Assim, embora o HDTBR seja considerado o modelo preferencial, a imersão a seco surge como forma promissora no estudo da SANS. Contudo, apresenta diferenças mecânicas e cinéticas em relação a HDTBR, já que na imersão a seco as regiões cefálicas e cervicais continuam expostas ao gradiente de pressão hidrostática vascular associados à gravidade, sendo este um fator importante a considerar ⁴³.

Medidas Preventivas

A SANS pode ser um potencial fator de risco no sucesso dos voos espaciais de longa duração, pelo que será relevante desenvolver medidas preventivas e formas de mitigar o seu desenvolvimento. Apesar de ainda não haver um consenso sobre a etiologia, já foram desenvolvidas abordagens de acordo com diferentes teorias fisiopatológicas, nomeadamente medidas associadas à redução da redistribuição de fluidos a nível cefálico, modelação do gradiente de pressão translaminar, medidas farmacológicas, suplementação nutricional e identificação de fatores genéticos de risco (tabela V) ²³.

Em relação à **redução da redistribuição de fluidos a nível cefálico**, temos a pressão negativa na metade inferior do corpo (*Lower body negative pressure – LBNP*), as mangas de compressão venosa nos membros inferiores (*Venoconstrictive thigh cuffs*), gravidade artificial centrífuga e dispositivos de limiar de impedância (*Impedance threshold devices – ITD*) ²³.

A **LBNP** é aplicada através de dispositivos não invasivos, nos quais os indivíduos colocam a metade inferior do seu corpo. Assim, através da aplicação de pressões negativas, induz-se uma redistribuição sanguínea da porção corporal superior (acima da crista ilíaca) para a porção inferior, reduzindo o retorno venoso ao coração e removendo o excesso de fluido que se encontra na região cefálica no seguimento da redistribuição com a microgravidade ^{22,24}. Por sua vez, num estudo em que se utilizou reservatórios ventriculares, verificou-se que 20 mmHg de LBNP parece ser o melhor valor para diminuir a PIC sem reduzir o volume sistólico ou a pressão de perfusão cerebral. Contudo, enquanto a LBNP é eficaz na redução da PIO, o mesmo já não parece acontecer com a pressão de perfusão ocular, a qual, se aumentada, pode estar envolvida no extravasamento de fluido nos vasos da coroide ^{24,44}. Adicionalmente, em relação a alterações verificadas na SANS, esta medida reduziu a distensão da bainha do nervo ótico e atenuou o aumento da coroide em estudos no contexto de HDTBR ^{22,23}. Contudo, em estudos espaciais, a aplicação de uma LBNP de aproximadamente 25 mmHg não parece ter sido eficaz em reduzir as alterações no nervo ótico, pelo que se deve ter em conta a possível limitação dos análogos terrestres ⁴⁴. Os dispositivos tradicionais de LBNP são pesados e necessitam de estar próximos a uma fonte de energia, mas, atualmente, já se têm feito esforços o sentido de desenvolver fatos espaciais móveis e flexíveis ^{22,23}.

As **mangas de compressão** e a **gravidade artificial centrífuga** atuam com base num princípio semelhante ao da LBNP, no qual o principal objetivo passa por reduzir os fluidos a nível cefálico ²². Assim, ao promoverem um aumento do fluxo sanguíneo venoso nos membros inferiores, estas reduzem o edema na face e cavidade torácica, a quantidade de tempo que o

cérebro está exposto a uma pressão venosa aumentada e o risco de edema cerebral ²⁴. Por sua vez, em contexto de HDTBR foram necessárias 8H de uso de mangas de compressão para obter um equilíbrio hemodinâmico semelhante ao existente antes do análogo. Já em indivíduos submetidos a banho de imersão a seco, as mangas de compressão limitaram o aumento do diâmetro da bainha de nervo ótico, mas não o espessamento da retina ⁴².

Os **ITD** permitem a geração de uma pressão intratorácica negativa e, consequentemente, um aumento do retorno venoso. Num estudo em que se utilizou este tipo de dispositivo com uma pressão de 7 cm H₂O durante 5 minutos, verificou-se que houve uma redução significativa da pressão venosa central e da PIC. Em comparação com as mangas de compressão, estes aparelhos demonstraram uma maior eficácia na redução da PIC ²³.

O **gradiente de pressão translaminar** consiste na diferença entre a PIO e a pressão no espaço subaracnoide do nervo ótico, o qual é aproximadamente equivalente à PIC. Por sua vez, este gradiente é responsável pelo equilíbrio ao nível da lamina crivosa. Em condições normais, a PIO é equivalente ou ligeiramente superior à PIC. No caso dos voos espaciais, há uma tendência para haver um maior aumento da pressão no espaço subaracnoide do que da PIO, o que leva a um gradiente de pressão translaminar negativo. Com isso, passa a haver uma pressão exercida da região intracraniana para o globo ocular, a qual pode levar a alterações características da SANS. Assim, medidas para regular este gradiente são essenciais na prevenção desta entidade clínica ^{22,23}. Os óculos de proteção ocular (*ocular goggles*) são dispositivos que se aplicam na região ocular e orbital de forma a exercer uma pressão controlada nessas regiões. Assim, aumentam a PIO, aumentam o gradiente de pressão translaminar e previnem, em certa parte, as alterações hemodinâmicas cérebro-oculares associadas a um gradiente negativo ²²⁻²⁴.

Como referido, vários **fatores nutricionais, metabólicos e genéticos** podem estar relacionados com a fisiopatologia da SANS ²³. De facto, os alelos de risco MTRR 66G e SHMT1 1420C, sobretudo se associados a défice das vitaminas B2, B6 e B9, estão associados a um aumento do risco de SANS ²². Assim, a suplementação de vitaminas B e rastreios metabólicos podem ser essenciais na prevenção desta entidade neuro-ocular ^{22,23}.

Outras Alterações Oculares

Introdução

Embora a SANS seja o principal tema de alterações oculares em astronautas, a lista de condições médicas desenvolvida pela NASA integra outras entidades clínicas oculares. Estas estão sobretudo relacionadas com trauma, irritações e comprometimento da capacidade visual ⁴⁵ e, através da análise de 135 missões em *space shuttle* e 63 missões na estação espacial, detetaram-se eventos oculares em 83 (61.5%) e 41 (65.1%), respetivamente. Destas, destacaram-se a irritação ocular (n = 80, 33.1%), corpo estranho ou sensação de corpo estranho (n = 55, 22.7%), olho seco (n = 38, 15.7%) e excesso de drenagem lacrimal (n=19, 7.85%), mas também há que considerar abrasão ocular, queimaduras oculares, úlceras na córnea e infeções oculares. As alterações mais comuns (irritação, olho seco e corpo estranho) não foram consideradas urgentes, mas dado o desconforto associado, podem afetar a performance e, conseqüentemente, o sucesso da missão espacial. De todas as queixas oculares, e apesar de não terem promovido evacuação da missão espacial, 9 foram consideradas como severas (abrasão ocular, úlceras na córnea, queimaduras oculares químicas) ⁶.

Tal como todas as patologias, e apesar do número de casos ser demasiado reduzido para assumir uma relação de associação com certeza, estas queixas oculares parecem variar consoante o tipo de missão espacial e a duração da mesma. Em relação ao tipo de missão espacial, o olho seco parece ocorrer com maior prevalência nas missões da Estação Espacial, enquanto as restantes alterações parecem estar mais associadas a missões em *space shuttle*. Quanto ao tempo, os sintomas mais severos parecem ser mais frequentes quanto maior a duração da missão. Contudo, apesar de este tipo de missões ser curta, também parecem estar mais associados a *space shuttle*, o que pode estar relacionada com diferenças ao nível das aeronaves, procedimentos e preparação das missões ⁶.

Olho Seco

O olho seco é uma das condições oculares mais comuns em astronautas, tendo sido reportada em cerca de 30% dos membros da tripulação na Estação Espacial e 15% em *space shuttle* ⁴⁶. Esta constitui um fator de risco, podendo afetar a saúde ocular e o sucesso das missões ⁴⁷, uma vez que afeta a acuidade visual e promove perturbações ao nível do sono e humor ⁴⁶. Em termos fisiopatológicos, afeta a superfície ocular através de mecanismos de disfunção do

filme lacrimal e processos inflamatórios, e os sintomas mais comuns são rubor, prurido, visão turva, fotofobia, cansaço visual e ardor ⁴⁶.

O filme lacrimal é a camada de fluido que recobre a córnea e a conjuntiva bulbar. Este é constituído por três camadas (lipídica, aquosa e mucinosa), mas deve ser interpretado como uma só estrutura fluida com espessura de 3 µm que cobre uma área de cerca de 2cm³. A camada lipídica é fina e mais externa, enquanto a camada aquosa é mais espessa e intermédia e a camada mucinosa é a mais interna. Em termos de função, é essencial para a nutrição e lubrificação da córnea, bem como para a refração, remoção de poluentes externos e propriedades antimicrobianas. O movimento das pálpebras é essencial neste contexto, pois distribui o filme lacrimal e permite a sua renovação. De facto, promove a circulação da lágrima para a carúncula (canto inferior da fenda palpebral), sendo a drenagem realizada ao nível das vias lacrimais (pontos lacrimais, canalículos lacrimais, saco lacrimal, e canal lacrimonasal que abre no meato inferior) ⁴⁶.

A estabilidade do filme lacrimal depende sobretudo de interações moleculares, mas também é influenciada pela gravidade, nomeadamente ao nível da curvatura e volume dos meniscos lacrimais (porção da lágrima que se acumula entre superfície ocular e pálpebras). Com a microgravidade, e a redistribuição de fluidos associada, podem ocorrer alterações a este nível. Efetivamente, com a redistribuição cefálica pode ocorrer edema palpebral e, conseqüentemente: alteração na pressão exercida na superfície ocular por parte das pálpebras, na dispersão do filme lacrimal e das características do menisco lacrimal; alteração na drenagem lacrimal por alteração das vias lacrimais (canalículos e saco lacrimal), com retenção das lágrimas e possível acumulação de agentes inflamatórios e toxinas ⁴⁶. Adicionalmente, certas condições da estação espacial também podem afetar o filme lacrimal, como as intensas correntes de ar (45-77 vezes por hora), exposição aumentada de CO₂, luz artificial intensa, maior exposição a ecrãs, radiação cósmica e humidade relativa de 60% (ultrapassando os 30% recomendados para abordar esta entidade clínica). O sono é essencial para a regeneração da superfície ocular, pelo que alterações do ritmo circadiano em astronautas pode igualmente ser um fator a considerar ^{46,47}.

Em relação à abordagem ao olho seco, temos o diagnóstico e o tratamento. O diagnóstico é complexo face as alterações promovidas pela microgravidade, mas, de uma forma geral, deve-se começar por um questionário sobre três parâmetros (estabilidade do filme lacrimal,

osmolaridade e coloração da córnea) e, posteriormente, avaliação ocular, a qual pode ser realizada por exame ocular básico (incluindo eversão palpebral), oftalmoscópio com vídeo e filtro de luz azul ou tiras de fluoresceína. Em relação ao tratamento, este baseia-se essencialmente em lágrimas artificiais, mas, dado a certas limitações na microgravidade, têm surgido abordagens alternativas como neuroestimulação. Quanto às lágrimas artificiais, atualmente está disponível na estação espacial carboximetilcelulose (0,5%), hipromelose (0,4%) e certas pomadas (mais para infeções do que para lubrificação). Contudo, no ambiente espacial, a sua utilização pode ser problemática face a alterações na dinâmica de fluidos, risco de contaminação, risco de abrasão ocular (necessidade de contacto direto com o olho já que aplicação depende de forças de tensão superficial) e prazo de validade limitado. A neuroestimulação tem surgido como alternativa, uma vez que não tem risco de contaminação, pode ser utilizada por vários tripulantes e não tem validade. Atualmente, esta técnica envolve estimulação mecânica do nervo etmoidal externo, de forma a promover produção de lágrimas. Outras medidas incluem cuidados de higiene ocular, massagens palpebrais e exercícios de pestanejo ^{46,47}.

Abrasão Ocular e Corpos Estranhos

A abrasão ocular consiste na lesão da superfície da córnea e pode ser causada por corpos estranhos – sendo uma das lesões oculares mais reportadas por astronautas - ou pequenos traumas. Por sua vez, os tripulantes da Estação Espacial Internacional, ou participantes de missões planetárias e lunares, podem estar expostos a partículas de poeira espacial que podem levar a esta alteração ocular. Esta exposição pode ocorrer durante as atividades exteriores (atividades realizadas fora da nave espacial), no contexto da instalação de novos equipamentos, trabalhos em superfícies planetárias e manutenção, investigação e reparação de avarias. De facto, durante estas atividades, a poeira pode entrar no interior dos fatos espaciais e alcançar o olho, ou ficar agarrada e, após abandono da superfície planetária e regresso à microgravidade, flutuar na nave com risco de lesão ⁴⁵. Em relação às poeiras, a lunar apresenta arestas cortantes, toxicidade e elevada abrasividade, enquanto a poeira de Marte contém percloratos, os quais agravam a irritação ocular ⁴⁸. Para além do tipo de poeira, também será relevante considerar fatores ambientais - como tempestades que podem aumentar o risco de lesão - e mecanismos de exposição - variedade de diferentes velocidades e ângulos de entrada na superfície ocular. Adicionalmente, para além da irritação mecânica, há que considerar alterações moleculares. Efetivamente, a exposição crónica a poeiras com propriedades oxidativas, como por exemplo a poeira lunar que também tem propriedades de

ionização, pode induzir uma resposta molecular no tecido da córnea e afetar múltiplas vias, incluindo stress oxidativo, disfunção mitocondrial, cicatrização epitelial, fibrose, remodelação da matriz extracelular, sinalização TGF- β e proliferação celular. O diagnóstico realiza-se habitualmente com o exame de lâmpada de fenda e coloração com fluoresceína. Quanto ao tratamento, na superfície terrestre, os corpos estranhos podem ser removidos através de irrigação com soro ou auxílio de instrumentos como pinça, métodos esses que também podem ser utilizados no espaço. Contudo, em microgravidade, e face à reduzida dimensão das partículas de pó, a remoção pode ser difícil. Em situações mais graves, pode ser mesmo necessário intervenção cirúrgica ⁴⁵.

Infeção e Ulceração da Córnea

As infeções e ulcerações da córnea são possíveis complicações dos voos espaciais, podendo ter como ponto de partida a queratite resultante da presença de corpos estranhos e da abrasão ocular. A úlcera da córnea consiste num defeito no epitélio e envolve o estroma subjacente, sendo considerada uma emergência oftalmológica, uma vez que está frequentemente associada a infiltrado inflamatório que pode apresentar bactérias através do defeito epitelial anteriormente referido ⁴⁹. São vários os fatores de risco para infeção e ulceração da córnea, tais como o uso de lentes de contacto, traumatismos (corpos estranhos, lesões térmicas e químicas), alterações na superfície ocular (por exemplo, olho seco), défices de vitaminas (A e B12) e disfunção imunitária (tanto em voos de curta como de longa duração). Existem fatores adicionais a considerar no ambiente espacial, nomeadamente as poeiras celestiais, fatores ambientais (calor e CO₂ aumentado que aumentam o risco de lesão ocular), e a microgravidade que, através da redistribuição de fluidos, induz edema palpebral e altera o crescimento e a virulência microbiana ^{45,50,51}. O diagnóstico envolve história clínica e exame com lâmpada de fenda de forma a identificar sinais de inflamação e infiltrados inflamatórios na câmara anterior. O tratamento envolve a administração de colírios antibióticos tópicos de largo espetro em intervalos de 2-6 horas, sendo possível reforçar para hora a hora nos casos mais graves. Contudo, esta abordagem terapêutica pode representar um desafio na estação espacial, pois os próprios antibióticos podem alterar a superfície epitelial da córnea e aumentar o risco de inflamação e infeção ⁵⁰. De uma forma mais detalhada, no caso de infeção são avaliados sinais de inflamação, dor, fotopsia, visão turva e acumulação de leucócitos e fibrina. Em relação a antibióticos, a primeira linha é a solução oftálmica de polimixina B/trimetoprim 1 gota no olho afetado 4 vezes ao dia, mas caso não resulte, a ciprofloxacina em solução oftálmica 1 gota 4 vezes ao dia também é uma opção.

Caso a infecção seja herpética, pode-se utilizar vidarabina 5 vezes ao dia em intervalos de 3 em 3 horas e evitar o uso de lentes de contacto até completa resolução dos sintomas, mas, face à possível toxicidade com o uso prolongado desta, o aciclovir em pomada pode ser uma alternativa ⁴⁵. No caso de úlceras da córnea, deve-se realizar um exame com fluoresceína, evitar utilizar penso ocular e está recomendado uma terapêutica com ciprofloxacina oftálmica (2 gotas a cada 15 minutos nas primeiras 6 horas, 2 gotas a cada 30 minutos no restante primeiro dia, 2 gotas a cada hora no segundo dia e 2 gotas a cada 4 horas no terceiro dia e até terminar a medicação) ⁴⁵.

Luxação do Cristalino

A luxação do cristalino caracteriza-se pela perda da posição habitual desta lente natural, e existem três tipos clínicos: subluxação (deslocamento parcial do eixo ótico), luxação anterior e luxação posterior. Estes resultam habitualmente de traumas ou de doenças sistémicas, embora na microgravidade certas condições possam contribuir para o aumento do risco desta entidade clínica, como o encurtamento do globo ocular posterior, edema do disco ótico, pregas na coróide, disfunção metabólica de tecido oculares e alterações refrativas com hipermetropia. Ainda não há casos documentados em voos espaciais, mas as possíveis complicações associadas, como inflamação ocular, glaucoma, deslocamento da retina e perda visual, justificam a vigilância. O diagnóstico faz-se através da avaliação da acuidade visual e do exame oftalmológico completo, idealmente através da visualização direta do cristalino deslocado com ecografia ou lâmpada de fenda. Em relação ao tratamento, pode optar-se por vigilância se o deslocamento for mínimo e a acuidade visual não estiver muito afetada, mas no caso de deslocamento considerável, acuidade visual comprometida ou outras complicações, pode ser necessária intervenção cirúrgica. Se houver glaucoma secundário à luxação, então podem ser necessários fármacos hipotensores como betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbónica e análogos de prostaglandinas ⁴⁵.

Rutura Do Globo Ocular e Perfuração da Órbita

O globo ocular pode ser lesado no contexto de traumas (através de objeto com energia suficiente para provocar um aumento da pressão intraocular e, consequentemente, uma rutura do interior para o exterior) e de lacerações (através de objetos cortantes capazes de provocar lesões perfurantes). Apesar de ainda não haver nenhum caso documentado, são vários os cenários em que os astronautas estão expostos a condições que podem propiciar estas lesões, como a possível perfuração do globo ocular através de fragmentos e partículas

de alta velocidade após o regresso a microgravidade. O diagnóstico requer uma avaliação completa, incluindo acuidade visual, campos visuais, motilidade ocular, visão cromática, exame externo, do segmento anterior e fundoscopia. Se suspeita de rutura, não se deve medir a pressão intraocular de forma a evitar agravar a lesão e a ecografia ocular também não costuma ser recomendada devido ao risco de expulsão iatrogénica do conteúdo ocular. A lâmpada de fenda e o teste de fluoresceína podem ser importantes para identificar lacerações ou corpos estranhos na câmara anterior, mas lesões mais posteriores exigem fundoscopia. A tomografia axial computadorizada (TAC) é essencial para excluir corpos estranhos intraoculares e para avaliar o contorno esférico ocular. Em relação ao tratamento, este é complexo no contexto da estação espacial, pois baseia-se na intervenção cirúrgica de forma a evitar complicações como endoftalmite e hemorragia coroideia ⁴⁵.

Deslocamento da Retina e da Coroide

O deslocamento da retina e da coroide envolve a acumulação de fluido entre o epitélio pigmentar da retina e a camada neurosensorial. Trata-se de uma condição clínica particularmente relevante, dado que pode afetar drasticamente a visão com potencial cegueira. Quanto aos mecanismos envolvidos, pode ocorrer na sequência de rutura da retina com fluxo do vítreo para o espaço sub-retiniano, proliferação na superfície da retina ou do vítreo, com destacamento da camada neurosensorial, ou devido à acumulação de fluido exsudativo ou inflamatório secundário a processos inflamatórios ⁴⁵. São várias as alterações associadas à microgravidade que aumentam o risco de deslocamento: a nível macroscópico, temos deslocamento cefálico de fluidos, edema, pregas na coroide e encurtamento posterior do globo ocular; do ponto de vista genético e histológico, a microgravidade provoca respostas de stress oxidativo e celular que afetam a expressão de genes responsáveis por mecanismos de protetores; e as alterações de ADN e o stress celular, embora reversíveis, aumentam a suscetibilidade a lesões na coroide e na retina durante as condições no ambiente espacial ^{45,52,53}. Adicionalmente, os fatos espaciais pressurizados e o exercício físico de resistência realizado pelos astronautas também aumentam o risco de deslocamento ⁵⁴, estando também este aumentado com a idade avançada, miopia avançada, histórico de traumas e cirurgias oculares anteriores ou história familiar de deslocamento da retina ⁴⁵. O diagnóstico poderá ser dificultado pela falta de equipamento adequado na estação espacial, uma vez que envolve a avaliação por fundoscopia com dilatação pupilar e depressão da esclera, de forma a visualizar perifericamente até à ora serrata. O tratamento implica intervenção precoce e avaliação cirúrgica urgente, através de técnicas como vitrectomia, retinopexia pneumática e técnicas com laser, as quais podem ser mais complexas de realizar no ambiente espacial ⁴⁵.

Oclusão da Artéria ou Veia Central da Retina

As oclusões vasculares ao nível da artéria e veia central da retina provocam uma obstrução do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, levam a uma emergência médica com perda súbita da visão do olho afetado. De facto, determinados componentes do voo espacial podem aumentar o risco de desenvolver esta condição ⁴⁵. Por exemplo, existem várias alterações metabólicas associadas a mudanças na vasculatura da retina ⁵⁵. Por sua vez, o estado de hipercoagulabilidade induzido pelos voos espaciais, associado a alterações do calibre e densidade dos vasos, aumenta o risco de oclusão, a qual pode ocorrer por trombos, êmbolos, lesão inflamatória ou espasmos da parede. Com isto, pode haver isquemia aguda, atrofia e perda de visão ^{56,57}. O diagnóstico envolve visualização da retina através de fundoscopia, de forma a visualizar alterações sugestivas, como branqueamento da zona da retina afetada pela obstrução ou *cherry red spot* (aquando da oclusão da artéria central ou isquemia macular significativa). Adicionalmente, a tomografia de coerência ótica pode demonstrar aumento da refletividade da retina interna, enquanto a angiografia com fluoresceína pode apresentar atraso ou ausência de enchimento das artérias afetadas. Apesar de ainda não existirem evidências significativas suficientes, a administração de oxigénio (promove vasodilatação), massagem ocular e paracentese da câmara anterior podem ser opções de tratamento neste contexto ⁴⁵.

Queimaduras Oculares

As queimaduras oculares são uma entidade clínica de enorme relevância, pois, de todas as alterações, é a que se associa a um maior risco e necessidade de evacuação para a superfície terrestre. Estas classificam-se em químicas, térmicas, por radiação e elétricas, e variam em gravidade, podendo apresentar-se na forma de dano epitelial da córnea, perda total do epitélio ou mesmo de opacificação completa da córnea. Quanto a causas, estas resultam da ação de agentes que afetem a integridade da superfície ocular, como por exemplo substâncias corrosivas ou alterações térmicas. Dos agentes corrosivos, há que destacar: a toxicidade provocada pela exposição prolongada a CO₂, agravada pela redução da convecção do ar em microgravidade e pela formação de bolsas locais deste gás junto do nariz, boca e face; agentes ácidos e alcalinos que existem em voos espaciais no âmbito de diversos projetos de investigação; degradação térmica de dispositivos eletrónicos com libertação de amoníaco e formaldeído; e libertação de propelentes no interior da nave que são tóxicos mesmo em reduzidas quantidades. Por sua vez, podem ocorrer queimaduras oculares térmicas quando deixa de haver uma regulação adequada da temperatura da retina por parte dos vasos. A abordagem envolve irrigação contínua do olho afetado, regulação do pH, remoção de

possíveis corpos estranhos e antibioterapia. De facto, o pH deve ser regularmente avaliado pois o objetivo é manter irrigação até o seu valor estabilizar em 7 ^{45,58}.

Lesão Ocular por Radiação

Os possíveis efeitos da exposição de longo prazo à radiação têm levantado alguma preocupação ⁵⁹. De facto, a radiação cósmica pode afetar a fisiologia ocular e levar ao surgimento de visão turva, xeroftalmia, cataratas, glaucoma, deslocamento da retina, entre outros. Em órbita baixa existe proteção relativa por parte da magnetosfera, mas missões fora dessa zona, como as de exploração lunar e, eventualmente, de Marte, estão associadas a maior exposição ⁵⁴. Quanto aos efeitos no tecido ocular, a radiação promove o desenvolvimento de cataratas por alteração da estrutura do cristalino, com destruição de aminoácidos, dissociação de proteínas e perda da transparência através de um fenómeno dose-dependente. Outras lesões são: danos epiteliais da córnea, conjuntivite, ulceração corneana, edema retiniano, inflamação do nervo ótico. Neste contexto, e de forma a evitar estas alterações, a NASA estabelece 600 mSv por carreira como limite de exposição acumulada, enquanto outras agências espaciais vão até 10000 mSv ⁴⁵. O diagnóstico baseia-se na história de exposição, sintomas e exame clínico com lâmpada de fenda ou exame de fundo do olho. O tratamento é sintomático com lubrificação em caso de olho seco ou cirurgia a cataratas no caso de opacificação, mas danos na retina e no nervo ótico podem ser irreversíveis ^{45,60}.

Radiação Não Ionizante

A radiação não ionizante engloba, por exemplo, radiação sob a forma de laser ou luz solar. Por sua vez, dependendo do comprimento de onda e da capacidade de absorção energética por parte dos tecidos oculares, esta pode provocar lesões ao nível de córnea, cristalino e retina. Em relação ao laser, este tipo de radiação não é propriamente um elemento do ambiente espacial, mas pode ocorrer exposição aquando da utilização de sistemas de laser aplicados na monitorização de propriedades topográficas e atmosféricas. O diagnóstico precoce pode ser difícil, uma vez que pode não haver alterações significativas na angiografia com fluoresceína, mas a tomografia de coerência ótica permite detetar e avaliar a porção da retina afetada pelo laser. O tratamento clássico tem como objetivo promover a recuperação visual e prevenir complicações tardias, como fibrose e neovascularização, consistindo numa terapêutica médica durante 10-14 dias à base do uso combinado de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides ⁴⁵.

Diagnóstico

Introdução

A avaliação do olho pode ser realizada em vários momentos, nomeadamente pré, pós e durante os voos espaciais. Os exames pré e pós-voo são bastantes extensivos de forma a prever e monitorizar as alterações associadas a voos espaciais, como SANS, traumas e emergências oftalmológicas. Durante o voo espacial, os exames passíveis de serem realizados são : questionários de avaliação visual, teste de acuidade visual, grelha de Amsler, fundoscopia e fotografia do fundo ocular, ecografia orbital e tomografia de coerência ótica (tabela VI) ⁵⁴.

Questionários de Avaliação Visual

Durante os voos espaciais, cada astronauta preenche um questionário que avalia diversos aspetos, tais como distúrbios visuais (distorção, alteração da acuidade, percepção da profundidade, diplopia, entre outros), tipo de óculos utilizados e sintomas como cefaleias, náuseas e défice cognitivo. Para cada uma destas alterações, cada elemento da tripulação deve classificá-las em ligeiras (não altera atividades diárias), moderadas (implicou adaptações para completar atividades) ou graves (interfere significativamente com atividades diárias) ⁵⁴.

Teste de acuidade visual e Grelha de Amsler

Durante o voo espacial, pode-se avaliar a acuidade visual para perto e para longe, bem como possíveis erros de refração. A acuidade visual ao longe é avaliada em cada olho, com ou sem correção ótica, através de equipamento controlado desde a superfície terrestre. O teste da grelha de Amsler tem um procedimento semelhante e avalia alterações da mácula, como edema ou degenerescência, onde qualquer alteração na aparência da grelha, como linhas onduladas, desfocadas ou em falta, são consideradas patológicas. A acuidade visual ao perto também é avaliada em cada olho, com ou sem correção ótica, e através de optótipo. Os erros de refração também podem ser avaliados em voo. Para além da avaliação no contexto da SANS, os testes de acuidade visual e os testes da grelha de Amsler também podem avaliar outros fatores, como abrasão da córnea, deslocamento do cristalino e patologias na retina

45,54 .

Fundoscopia e Fotografia do Fundo Ocular

A fundoscopia é um exame que envolve dilatação pupilar, é realizado sob orientação remota e permite observar a superfície da retina e o disco ótico de forma a detetar certas alterações

do segmento posterior como pregas na coroide, edemas do disco ótico e exsudados algonodosos. Adicionalmente, também é essencial na prevenção e tratamento da SANS ⁵⁴.

Ecografia Orbital

A ecografia orbital é bastante útil no contexto de viagens espaciais. De facto, esta técnica imagiológica é eficaz na avaliação de posicionamento anatómico, distâncias intraoculares, reação da pupila à luz e alterações no cristalino, vítreo e retina, permitindo, assim, excluir certas patologias anteriormente referidas como corpo estranho, luxação do cristalino, oclusão de vasos centrais da retina e deslocamento da retina e da coroide. Assim, durante o voo espacial, os astronautas são submetidos a avaliação por ecografia no dia 30, 90 e 30 dias antes do regresso à Terra, sendo as sessões supervisionadas por especialistas no centro de controlo de missão. Contudo, esta apresenta algumas limitações que podem fazer com que não seja suficiente na avaliação de algumas alterações oculares. Por um lado, esta modalidade de imagem não é ideal na avaliação da superfície ocular, nomeadamente a córnea e o segmento anterior, pelo que pode não identificar certas alterações como abrasão ou irritação. Além disso, em casos de suspeita de laceração ou rutura do globo ocular, esta está contraindicada face ao risco de expulsão iatrogénica do conteúdo intraocular. Adicionalmente, requer supervisão por especialistas através da transmissão de imagem para o controlo da missão, mas esta tem sempre algum atraso, aspeto este que pode ser relevante em situações agudas ou de missões mais distantes ⁴⁵.

Tomografia de Coerência Ótica

A Tomografia de Coerência Ótica é realizada antes, durante e depois dos voos espaciais, e, através de cortes transversais, é utilizada, sobretudo, para a avaliação do segmento posterior do olho, incluindo coroide, retina (epitélio pigmentar e camada de fibras nervosas) e disco ótico ⁵⁴. De facto, não constitui o exame de primeira linha para avaliação do segmento anterior na superfície terrestre, mas no ambiente espacial, e perante certas condições, pode ser utilizada para tal, tendo já demonstrado eficácia no estudo da córnea, esclera e câmara anterior, bem como na identificação de abrasões, inflamações da esclera, bloqueio da pupila, infiltração hemática na córnea, edema da córnea e glaucoma de ângulo fechado. Contudo, e tal como na ecografia, esta deve ser supervisionada através da transmissão de imagem para especialistas no controlo da missão, o que pode representar uma limitação, sobretudo, em situações agudas ⁶¹.

Fluoresceína

Como referido anteriormente, a ecografia orbital e a tomografia de coerência ótica não são os exames primários na avaliação do segmento anterior. Nesse sentido, a fluoresceína surge como uma opção uma vez que, através de tiras ou soluções aplicadas topicamente e que não causam irritação ocular, permite essa avaliação, nomeadamente corpos estranhos, sinais de olho seco e irregularidades na córnea ou conjuntiva ⁵⁰.

Lâmpada de Fenda

Outra técnica para avaliação do segmento anterior é a Lâmpada de Fenda. De facto, esta é bastante útil na avaliação de corpos estranhos e de irregularidades na superfície ocular, bem como de algumas alterações oculares mais comum no ambiente espacial, como irritação e abrasão ocular. Adicionalmente, tem como vantagens, por exemplo, o facto de ser leve, compacta e permitir incorporar acessórios como câmaras para obter fotografias, contudo exige formação específica para o seu uso ^{62,63}.

Inteligência Artificial

A inteligência artificial tem-se revelado bastante útil, nomeadamente na deteção de certas patologias oculares (por exemplo, retinopatia diabética, degenerescência macular glaucoma, entre outras) e na análise de exames de imagem como tomografia de coerência ótica e ecografia. Com isto, é possível diagnósticos mais rápidos e uma maior autonomia dos astronautas, ultrapassando-se, em parte, o atraso na transmissão de imagem referido ^{64,65}.

Aplicações Terrestres das Técnicas Diagnósticas utilizadas no contexto de SANS

As missões espaciais implicam uma otimização de diversos parâmetros, tais como número de elementos da tripulação, peso e tamanho dos equipamentos na nave espacial, uso do tempo, consumo de energia, entre outros. Assim, facilmente se percebe que este contexto pode levar ao desenvolvimento de tecnologias de diagnóstico e tratamento mais eficazes e com eventual aplicação na oftalmologia terrestre ^{7,66}.

Um exemplo foi o caso da utilização da tecnologia de rastreamento de alvos LADAR (Laser Detection And Ranging) na cirurgia ocular LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis). A cirurgia LASIK é uma cirurgia a laser para correção de erros refrativos, como miopia, hipermetropia e astigmatismo. Já a tecnologia LADAR foi desenvolvida pela NASA de forma a possibilitar o acoplamento autónomo dos veículos espaciais. Por sua vez, esta demonstrou-se

útil durante a cirurgia, uma vez que, ao permitir o rastreamento ocular em tempo real (4000 vezes/segundo), possibilita mapear a topografia da córnea com alta precisão e, assim, otimizar o plano cirúrgico ^{7,66}.

Outro exemplo é a tecnologia *Infrared Scanning Shack Hartmann System* que foi utilizada para ajustar e alinhar espelhos durante a construção do telescópio *James Webb*. Após ser adaptada para o sistema iDesign, esta tecnologia passou a ser útil na cirurgia LASIK, pois também realiza mais de 1200 medições e, assim, permite realizar um mapeamento bastante detalhado da córnea, o qual será útil para uma maior precisão na cirurgia ⁷.

O ambiente espacial caracteriza-se por condições de fraca iluminação e variações intensas de brilho. O olho humano pode apresentar dificuldades em adaptar-se rapidamente a essas condições pelo que a NASA rapidamente se debruçou sobre este tema. Nesse sentido, desenvolveu-se uma tecnologia aplicada nos capacetes espaciais que envolvia sensores de imagem com infravermelhos, visores internos, dispositivos para ampliação da imagem e controlo do contraste/brilho. Esta tecnologia foi adaptada para desenvolver um sistema com o objetivo de melhorar a visão de pessoas com deficiência visual na superfície terrestre, o LVES (*Low Vision Enhancement System*). Este consiste num sistema de realidade aumentada para a visão, que, através de sensores infravermelhos, câmaras estereoscópicas e visores, pode ajudar indivíduos com baixa visão devido a glaucoma, retinopatia diabética e degeneração macular da idade. ⁷.

Nos voos espaciais, a ausência de estímulos visuais pode levar a um relaxamento acomodativo do cristalino com miopia. Nesse contexto, a NASA desenvolveu o *Accommotrac* que é um sistema que permite monitorizar e regular o foco ocular via biofeedback. Por sua vez, este demonstrou utilidade no tratamento de dificuldades de acomodação, ambliopia e estrabismo, e, em certos casos, pode ser mesmo utilizado em certos desportos para treinar o tempo de resposta e a visão periférica ⁷.

O ambiente espacial partilha algumas limitações com áreas remotas terrestres (figura 13). Nesse sentido, a necessidade de tecnologias portáteis, custo reduzido e capazes de realizar uma monitorização contínua e em tempo real de alterações da SANS, levou ao desenvolvimento de técnicas com grande potencial de aplicação no ambiente terrestre, sobretudo em áreas remotas, com escassos recursos e com défice de cuidados oftalmológicos. Um exemplo destas técnicas são os sistemas multimodais de avaliação visual integrados em

dispositivos de realidade virtual, os quais permitem a avaliação ocular através de testes funcionais padronizados, nomeadamente testes de acuidade visual, sensibilidade ao contraste, rastreio ocular com *eye-tracking* e avaliação de matamorfopsias. Com isto, permitem identificar alterações visuais de forma precoce e estabelecer padrões de doenças, o que permite o acompanhamento de certas patologias como glaucoma, retinopatia diabética e degeneração da mácula relacionada com a idade. Face à portabilidade e ao baixo custo, podem também ser bastante úteis nas áreas referidas anteriormente ⁶⁶.

Perante o número reduzido de dados disponíveis sobre alterações oculares em astronautas, têm sido utilizadas técnicas de aprendizagem automática (machine learning). Por sua vez, estas têm permitido desenvolver algoritmos relacionados com a SANS, os quais podem ser utilizados no ambiente terrestre para otimizar outras técnicas de diagnóstico. De facto, o desenvolvimento destes algoritmos de identificação pode ser essencial no diagnóstico precoce (figura 14) ⁶⁶.

Protocolos de segurança na estação espacial internacional

Apesar de todos os avanços tecnológicos, o olho humano continua a ser bastante vulnerável no ambiente espacial. Nesse sentido, ao longo dos anos foram surgindo, protocolos de segurança e várias formas de prevenção e tratamento. Por sua vez, estas medidas implementadas na estação espacial internacional podem vir a revelar-se úteis no desenvolvimento de novas abordagens, sobretudo no contexto da exploração espacial por parte de empresas privadas e das futuras missões de longa duração, como à Lua ou a Marte, por exemplo ⁶⁷.

Segundo estudos realizados na superfície terrestre, indivíduos com alterações visuais apresentam maior risco de doenças físicas, perturbações mentais e de mortalidade em geral. Assim, tendo isso em conta e de forma a não comprometer o sucesso das missões espaciais, torna-se essencial uma seleção criteriosa dos astronautas, sendo a avaliação oftalmológica um elemento essencial desse processo. De facto, no ambiente espacial há um maior risco de lesões oculares, quer seja pela microgravidade com suspensão de partículas, quer pelas poeiras espaciais durante as missões exteriores na superfície de planetas ⁶⁷.

As avaliações oculares por parte da NASA são bastante abrangentes, avaliando, por exemplo, através de equipamento especializado, a acuidade visual não corrigida, erro refrativo, pressão intraocular, entre outros parâmetros. Neste contexto, esta agência espacial exige, mesmo que através de medidas corretivas como óculos ou cirurgias, uma acuidade visual 20/20 em cada olho. Adicionalmente, para além de testes pré, durante e pós-voo, todos os elementos da tripulação passam por avaliações oculares anuais ⁶⁷.

Esta seleção rigorosa de astronautas é essencial na prevenção de lesões oculares. Por sua vez, face ao aumento do interesse em viagens espaciais por parte de governos e empresas privadas, o qual pode expor um maior número de pessoas ao ambiente espacial, esta deve ser mantida. Adicionalmente, o eventual paradigma de missões espaciais cada vez mais longas, como à Lua ou a Marte, também demonstra a importância da seleção dos elementos da tripulação, pois certas lesões podem necessitar de evacuação urgente para a superfície terrestre, a qual poderá ser particularmente complexa nestas distâncias. Em relação aos voos comerciais, poderá não ser necessário adotar protocolos tão rigorosos, mas é importante que sejam definidas políticas de segurança adaptadas para este contexto ⁶⁷.

Desafios Éticos e Logísticos no Contexto de Missões Espaciais

A implementação de contramedidas no contexto de prevenir ou mitigar alterações oculares no ambiente espacial, como a Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS), pode levantar uma série de desafios que vão além da ciência biomédica. Por sua vez, estes desafios podem ser agrupados em duas grandes categorias: éticos e logísticos.

1. Desafios Éticos

- a. **Consentimento Informado e Autonomia:** astronautas são frequentemente sujeitos a intervenções médicas preventivas, como o uso de dispositivos de pressão negativa, suplementos vitamínicos ou óculos de correção adaptativa. No entanto, neste contexto, a autonomia individual pode acabar por ser limitada em prol da segurança da missão. Assim, surge a questão: até que ponto é ético impor contramedidas cuja eficácia ainda não está totalmente comprovada?
- b. **Risco versus Benefício:** muitas contramedidas propostas, como a suplementação de vitaminas B ou o uso de dispositivos de pressão ocular, ainda carecem de validação robusta. Assim, a aplicação de medidas experimentais em humanos saudáveis e num ambiente extremo, levanta preocupações sobre o equilíbrio entre risco e benefício, especialmente quando os efeitos adversos podem comprometer a saúde ocular a longo prazo.
- c. **Privacidade Genética e Discriminação:** a SANS pode estar associada a fatores genéticos de risco, pelo que a identificação destes pode levantar questões sobre confidencialidade e uso ético dessa informação. Por sua vez, a exclusão de candidatos com determinados polimorfismos genéticos pode ser considerada uma forma de discriminação genética, mesmo que baseada em critérios de segurança.
- d. **Equidade no Acesso às Missões:** com o aumento do turismo espacial e a entrada de civis em missões comerciais, surge o desafio de garantir que todos os indivíduos tenham acesso equitativo a medidas preventivas e diagnósticas, independentemente do seu perfil genético, económico ou social.

2. Desafios Logísticos

- a. **Limitações de Espaço, Peso e Energia:** nas naves espaciais e nas estações orbitais, o espaço físico, o peso transportável e o consumo energético são extremamente limitados. Isso restringe a quantidade e o tipo de equipamentos médicos que podem ser utilizados nessas condições, o que pode dificultar a implementação de contramedidas complexas ou volumosas.

- b. **Treinamento e Autonomia Médica:** a maioria dos astronautas não são médicos de profissão, pelo que a aplicação de contramedidas requer dispositivos simples, intuitivos e seguros, os quais possam ser utilizados com autonomia ou com apoio remoto. Isso, por sua vez, exige um design centrado no utilizador e protocolos de formação específicos.
- c. **Monitorização e Avaliação em Tempo Real:** a eficácia das contramedidas depende da capacidade de monitorizar de forma contínua os parâmetros fisiológicos, como a pressão intracraniana ou a espessura da coróide. No entanto, a transmissão de dados em tempo real pode ser limitada por atrasos de comunicação, especialmente em missões interplanetárias.
- d. **Armazenamento e Validade de Fármacos:** a logística de armazenamento e reposição de fármacos é um desafio crítico, já que os medicamentos e suplementos utilizados como contramedidas devem manter a sua estabilidade durante longos períodos, sob condições de radiação e microgravidade.

Limitações da Revisão

Apesar do esforço em reunir e sistematizar a informação mais relevante sobre as alterações oculares associadas às viagens espaciais, esta revisão apresenta algumas limitações:

1. **Tipo de Revisão:** Esta consiste numa revisão narrativa, o que implica maior flexibilidade na metodologia, mas também maior suscetibilidade a viés de seleção e interpretação. Assim, a ausência de um protocolo sistemático pode limitar a reprodutibilidade dos resultados;
2. **Critérios de Inclusão e Exclusão:** Embora tenham sido definidos filtros na base de dados PubMed (últimos 10 anos, artigos em inglês e de acesso livre), os critérios de exclusão foram aplicados com base na leitura dos resumos, o que pode ter levado à exclusão de estudos potencialmente relevantes;
3. **Número de Estudos Utilizados:** Apesar de a pesquisa inicial ter identificado 213 artigos, apenas uma fração foi incluída na análise final. Isso pode ter restringido a abrangência da revisão, especialmente em áreas onde a evidência ainda é escassa ou emergente;
4. **Foco em Fontes Abertas:** A opção por artigos de acesso livre pode ter limitado o acesso a estudos de maior impacto ou relevância que se encontram em revistas com acesso restrito;
5. **Ausência de Avaliação Crítica da Qualidade dos Estudos:** Não foi realizada uma avaliação sistemática da qualidade metodológica dos estudos incluídos, o que limita a robustez das conclusões apresentadas;
6. **Generalização dos Resultados:** Muitos dos dados disponíveis provêm de amostras pequenas (como astronautas ou participantes de análogos terrestres), o que dificulta a generalização dos achados para populações mais amplas;
7. **Evidência em Evolução:** A SANS é uma entidade clínica relativamente recente e em constante investigação. Assim, novas descobertas podem alterar significativamente o entendimento atual sobre a sua fisiopatologia, diagnóstico e prevenção;

Conclusão

A exploração espacial tem-se tornado um tema cada vez mais relevante nos últimos anos, e com isso, torna-se essencial compreender as implicações das condições espaciais no corpo humano. O sistema visual, altamente adaptado ao ambiente terrestre, pode sofrer várias alterações com os voos espaciais, sobretudo com a exposição à microgravidade, à radiação cósmica e a outros fatores ambientais presentes no espaço. Entre as alterações oculares observadas, a Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS) destaca-se como uma entidade clínica complexa, multifatorial e ainda não completamente compreendida. A sua elevada prevalência em missões de longa duração, aliada à possibilidade de alterações visuais persistentes, torna urgente o aprofundamento do conhecimento sobre os seus mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e estratégias de prevenção. Outras condições também relevantes neste contexto são a abrasão ocular, o olho seco, infecções, úlceras, queimaduras oculares, entre outras.

Com a mudança de paradigma na exploração espacial, é cada vez mais provável que um maior número de indivíduos esteja exposto a estas condições e, em certos casos, durante períodos extremamente longos e nunca antes vistos. Assim, o estudo destas condições, por exemplo através de análogos terrestres, é cada vez mais importante. Desta forma, esta revisão evidencia a importância dos análogos terrestres, como o HDTBR, na investigação de hipóteses fisiopatológicas e na validação de contramedidas. No entanto, também revela as limitações atuais da literatura, a escassez de estudos longitudinais e a necessidade de abordagens mais integradas, que combinem dados genéticos, metabólicos, imagiológicos e funcionais.

As implicações desta investigação vão além do contexto espacial. As tecnologias desenvolvidas para diagnóstico e monitorização em ambiente de microgravidade têm potencial de aplicação na prática clínica terrestre, especialmente em contextos remotos ou com recursos limitados. Além disso, o estudo das alterações oculares em ambiente extremo pode contribuir para a compreensão de doenças neuro-oftalmológicas na Terra.

A presença crescente do ser humano no espaço, seja em missões científicas, comerciais ou de colonização, exige uma preparação médica rigorosa e baseada em evidência. Assim, é fundamental investir em investigação clínica e translacional que permita transformar o conhecimento teórico em soluções práticas, seguras e eficazes. Como dizia Wernher von

Braun, “Man is not made for space, but with the help of biologists and medical doctors, he can be prepared and accommodated”. O futuro da medicina espacial passa, inevitavelmente, por uma colaboração multidisciplinar e por uma visão científica orientada para a inovação e para a proteção da saúde humana em novos mundos.

Tabelas

Tabela I – Alterações na SANS

Principais Alterações na SANS			
Alteração	Descrição	%	Avaliação
Edema do Disco Ótico	Edema da porção intraocular do nervo ótico, pode ser uni ou bilateral, e varia, em relação a momento de início e à magnitude, de astronauta para astronauta;	Sinais precoces até 70%	- Fundoscopia, - Fotografia, - Tomografia de coerência ótica - Ressonância magnética - Ecografia
Pregas na Retina e na Coroide	Pregas nas camadas superficiais da retina (prega da retina), na membrana basal da retina (prega da coroide) e/ou nos bordos da cabeça do nervo ótico (pregas peripapilares)	25%	- Fundoscopia - Tomografia de coerência
Encurtamento do Globo Ocular Posterior	Encurtamento na zona de inserção do nervo óptico	16%	- Voo espacial: ecografia - Superfície terrestre: ressonância magnética
Erros Refrativos	Nomeadamente hipermetropia, com alguns a apresentarem um aumento até +0.75 dioptrias	15%	- Acuidade visual - Estudo refração

Tabela II – Possíveis teorias fisiopatológicas da SANS (Ong, J., “Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS): an update on potential microgravity-based pathophysiology and mitigation development”, 2023)²³

Possíveis teorias fisiopatológicas			
Teoria	Descrição	Evidências	Limitações
Redistribuição de Fluidos e Aumento da PIC	Microgravidade causa deslocamento cefálico de fluidos, aumentando a pressão intracraniana (PIC) e afetando o gradiente translaminar	- Aumento da PIC em punções lombares pós-voo - Edema do disco ótico em análogos terrestres (HDTBR) - Congestão venosa observada	- Nem todos os astronautas apresentam PIC elevada - Diferenças com HII (Hipertensão Intracraniana Idiopática) - Edema pode ser unilateral
Compartimentalização do LCR na Bainha do Nervo Ótico	O espaço subaracnoide do nervo ótico pode isolar-se, levando a aumento assimétrico da pressão local.	- Assimetria do edema do disco ótico - Anatomia da bainha favorece compartimentalização	- Difícil de comprovar in vivo - Poucos estudos diretos
Fatores Genéticos, Metabólicos e Nutricionais	Polimorfismos genéticos e défices de vitaminas B podem afetar a elasticidade tecidual e a resposta vascular	- Associação com alelos MTRR 66G e SHMT1 1420C - Níveis elevados de homocisteína - Estudos com HDTBR confirmam maior edema em indivíduos com esses fatores	- Relação causal ainda não estabelecida - Estudos com amostras pequenas

Aumento da Pulsatilidade Cerebral	Microgravidade aumenta a pulsação do volume sanguíneo cerebral, afetando a vasculatura ocular	- Estudos com espectroscopia cerebral - Relação com remodelação vascular	- Mecanismo indireto - Pouca evidência direta em humanos
Deslocamento Ascendente do Encéfalo e Quiasma Óptico	O cérebro desloca-se superiormente, tracionando o nervo ótico e achatando o globo ocular.	- Observado por RMN em astronautas pós-voo - Correlação com duração da missão	- Não explica todas as alterações - Efeito mecânico ainda pouco quantificado
Disfunção do Sistema Glinfático Ocular	Microgravidade altera o fluxo de LCR e fluido intersticial, promovendo estase e edema.	- Teorias recentes sobre fluxo retrógrado e bloqueio glinfático - Evidência indireta em modelos animais	- Sistema glinfático ocular ainda pouco compreendido - Hipótese emergente
Edema Citotóxico e Stress Oxidativo	Estase venosa leva à disfunção metabólica e edema celular no disco ótico.	- Papel da Na^+/K^+ ATPase e MMP-9 - Evidência de stress oxidativo em tecidos oculares	- Baseado em modelos teóricos e animais - Pouca validação clínica
Expansão da Coroide	Congestão venosa e filtração crônica de fluido aumentam a espessura da coroide.	- Observado por OCT em missões espaciais - Persistência após retorno à Terra	- Papel como causa primária ou secundária ainda incerto

Tabela III – Diferenças entre SANS e HII (Lee, A. G., “Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update”, 2020) ²⁵

	HII	SANS
Edema Disco Ótico	Sim	Sim
PIC	Aumentada	Aumentada em alguns casos, mas dúvidas quanto a ser o único fator
Proporção sexo feminino: masculino	9:1	Alterações oculares em ambos
Perfil Físico	Obesidade (>90%)	De normal até atlético
Sintomas	Cefaleias crônicas (94%); Alterações transitórias da visão (68%); Tinnitus	Sobretudo alterações visuais (proximidade > distância)
Apresentação	Maioria simétrico e bilateral; <4% unilateral	Alguns com edema assimétrico e/ou unilateral
Achados Radiográficos	Movimento anterior de fluido no espaço subaracnoide, bainha do nervo ótico, encurtamento do globo posterior, sela vazia e estenose do seio venoso sem trombose	Aumento do fluido no espaço subaracnoide e na bainha, encurtamento do globo posterior, deslocamento cerebral cefálico, poucas evidências quanto a alterações no seio venoso
Retina: membrana de Bruch e pregas na coroide e retina	Movimento anterior de abertura da membrana de Bruch. 5:1; as pregas retina ocorrem primeiro	Movimento posterior de abertura da membrana de Bruch e 1:5; As pregas da coroide ocorrem primeiro
Padrão pregas	Tipicamente concêntrico	Tipicamente linear

Tabela IV – Análogos terrestres de condições espaciais e alterações detetadas (Stern, C., “Eye-brain axis in microgravity and its implications for Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome”, 2023) ³²

	Espaço	HDTBR	Imersão a Seco
Edema disco ótico	Sim	Sim	Não
Distensão bainha nervo ótico	Sim	Sim	Sim
Pregas na retina e coroide	Sim	Sim	Não
Encurtamento globo ocular e Hipermetropia	Sim	Não	Sem Dados

Tabela V – Medidas preventivas da SANS (Ong, J., “Spaceflight associated neuro-ocular syndrome: proposed pathogenesis, terrestrial analogues, and emerging countermeasures”, 2023) ²²

Medida	Método	Motivo
LBNP	Redução da redistribuição de fluidos a nível cefálico	Passagem de fluido da região cefálica para porção inferior do corpo
Mangas de compressão	Redução da redistribuição de fluidos a nível cefálico	Reduzir o deslocamento cefálico por parte dos fluidos
Gravidade artificial centrífuga	Redução da redistribuição de fluidos a nível cefálico	Evitar o deslocamento cefálico do fluido através da manutenção da pressão hidrostática
“Ocular Goggles”	Gradiente de pressão translaminar	Aumenta gradiente de pressão translaminar
Suplementação vitamina B	Fatores nutricionais, metabólicos e genéticos	Défice das vitaminas B2, B6 e B9 estão associados a um aumento do risco de SANS
Identificação fatores risco genético	Fatores nutricionais, metabólicos e genéticos	Certos alelos estão associados a maior risco

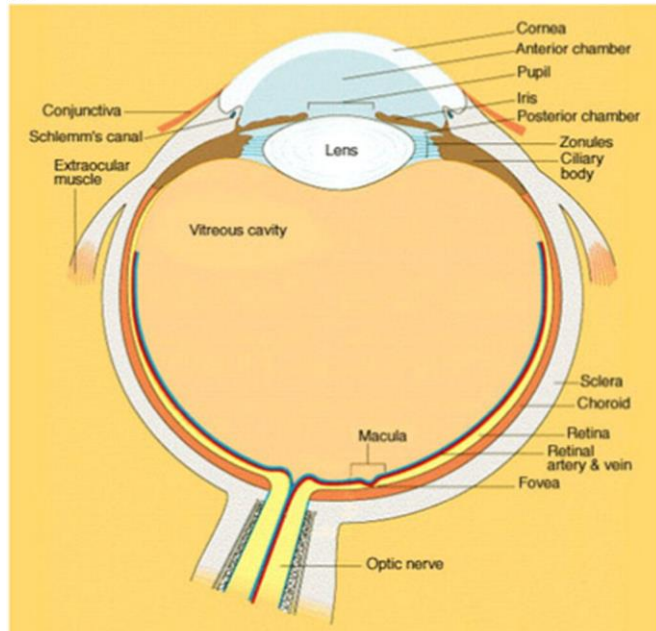
Tabela VI – Avaliação ocular no contexto de voos espaciais (Nasa. “Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): Medical Technical Standard”, 2024) ²⁶

Avaliação Ocular		
Exame	Objetivo	Quando se realiza?
Avaliação Acuidade Visual	Avaliar estado funcional do olho	Pré, durante e pós-voo
Avaliação Campo Visual	Avaliar estado funcional do olho	Será utilizado em futuras missões na Estação Espacial Internacional
Grelha de Amsler	Avalia alterações da mácula, como edema ou degenerescência, onde qualquer alteração na aparência da grelha, como linhas onduladas, desfocadas ou em falta, são consideradas patológicas	Pré, durante e pós-voo
Fundoscopia	Avalia alterações estruturais na cabeça do nervo óptico e na retina; deteta edema do disco ótico e pregas na retina e coroide	Pré, durante e pós-voo
Ecografia	Avalia alterações estruturais na porção posterior do globo ocular; mede, durante o voo espacial, encurtamento do globo ocular, alterações na cabeça do nervo ótico e outros defeitos oculares	Pré, durante e pós-voo
Tomografia Coerência Ótica	Utilizada para avaliar anatomia da retina, coroide e cabeça do nervo ótico; deteta edema do disco ótico e pregas na retina e coroide	Pré, durante e pós-voo
Ressonância Magnética	Utilizada para detetar alterações estruturais no olho	Pré e pós-voo

Figuras

Figura 1 – Anatomia olho humano (Kels, B., et al, “Human ocular anatomy” 2015)⁹

A



B

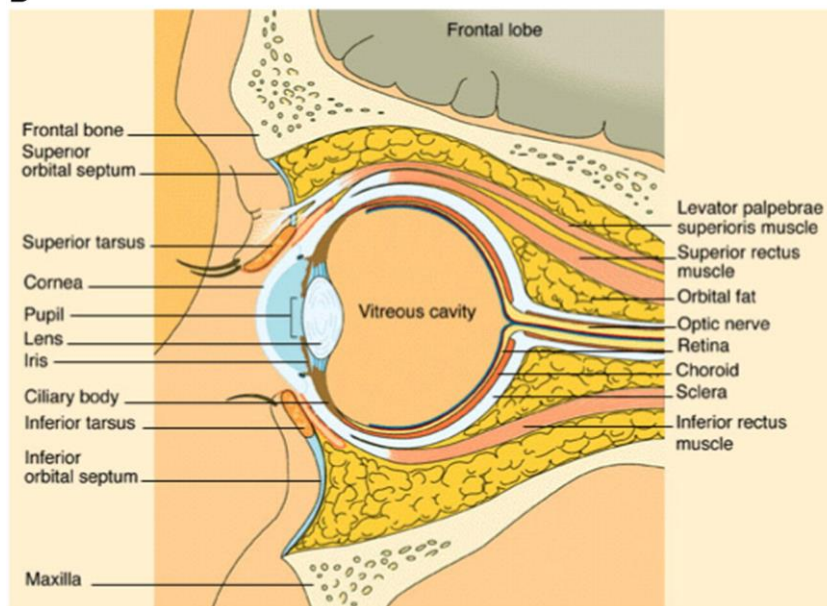


Figura 2 – Anatomia da Retina (Kels, B., et al, “Human ocular anatomy” 2015)⁹

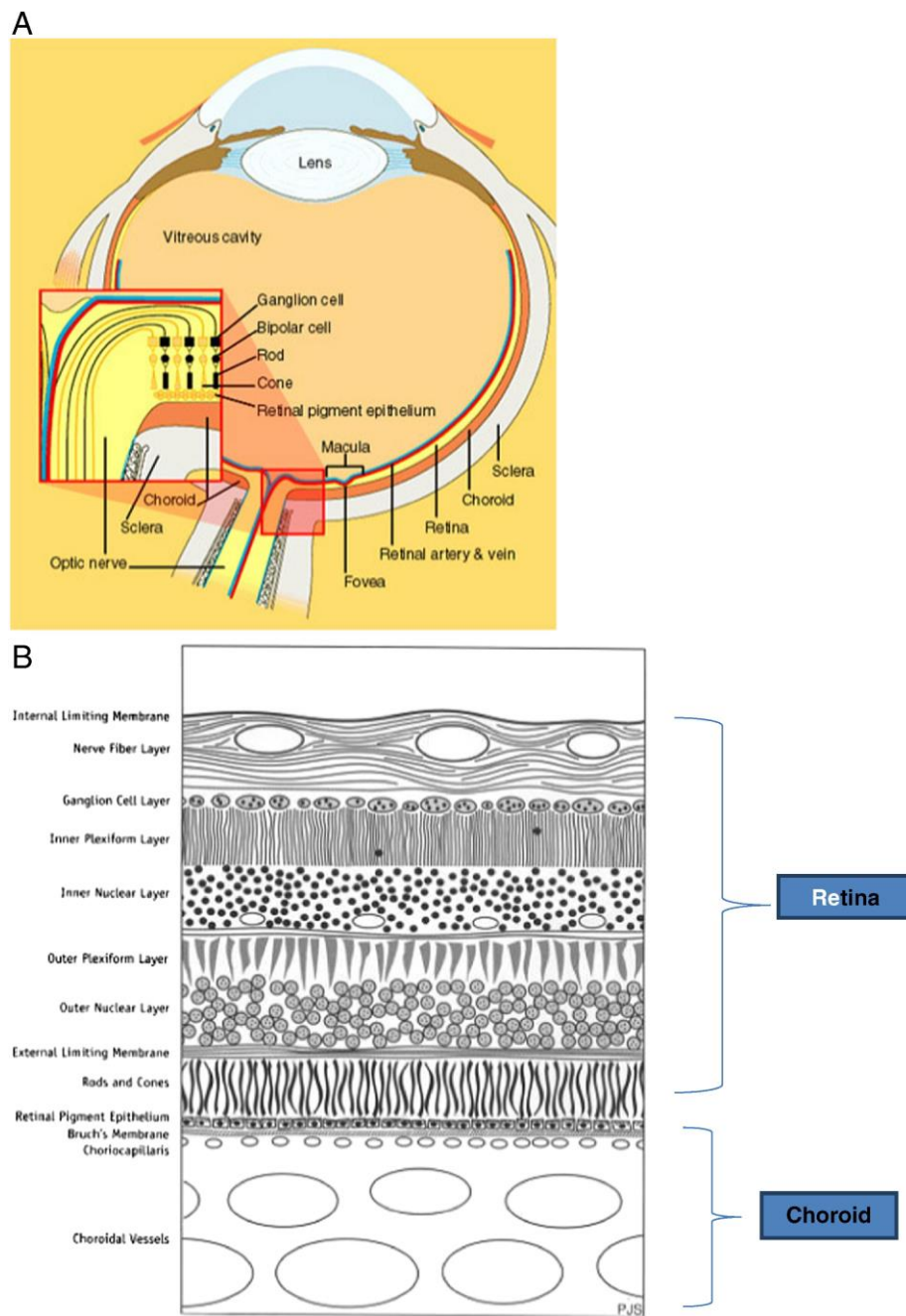


Figura 3 – Adaptação dos sistemas fisiológicos à microgravidade (Komorowski, M., et al, “Fundamentals of Anesthesiology for Spaceflight” 2016) ¹⁹

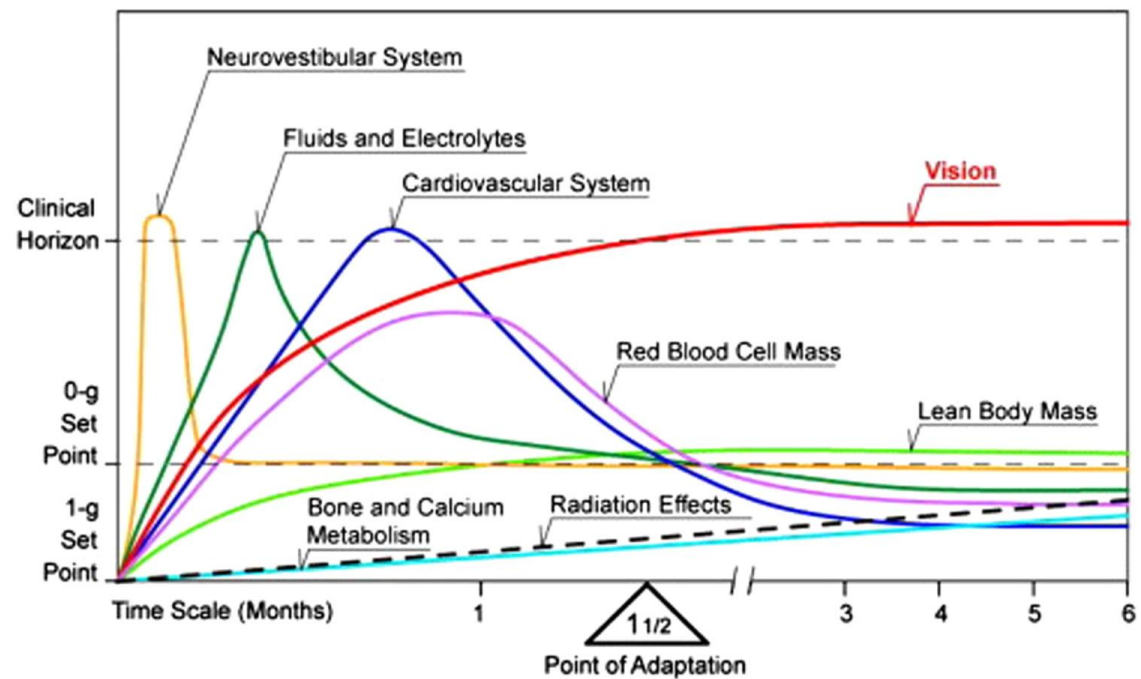


Figura 4 – Condições no ambiente espacial (Grigoryan E. N., et al, “Impact of Microgravity and Other Spaceflight Factors on Retina of Vertebrates and Humans In Vivo and In Vitro” 2023) ¹⁸

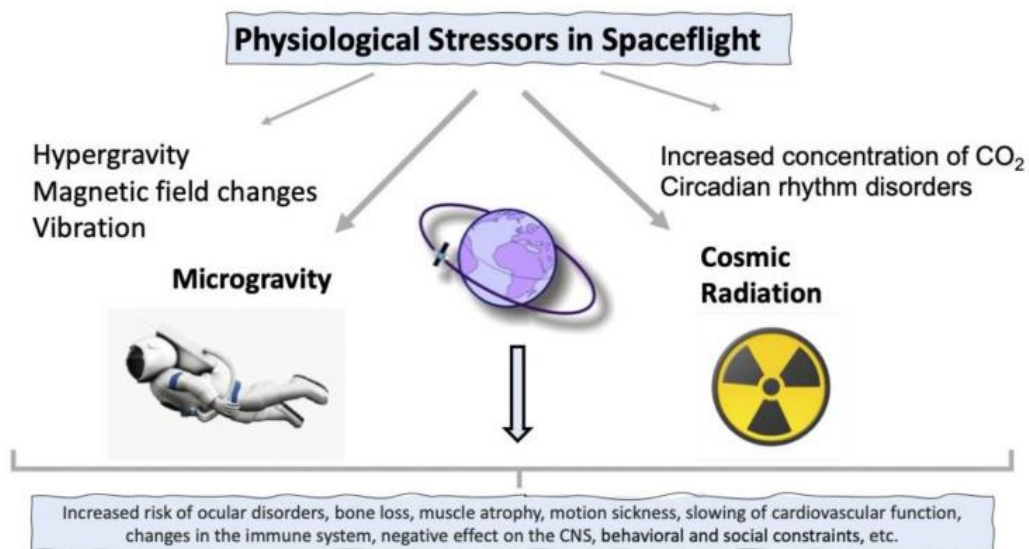


Figura 5 – Principais alterações oculares no ambiente espacial (Grigoryan E. N., et al, “Impact of Microgravity and Other Spaceflight Factors on Retina of Vertebrates and Humans In Vivo and In Vitro” 2023) ¹⁸

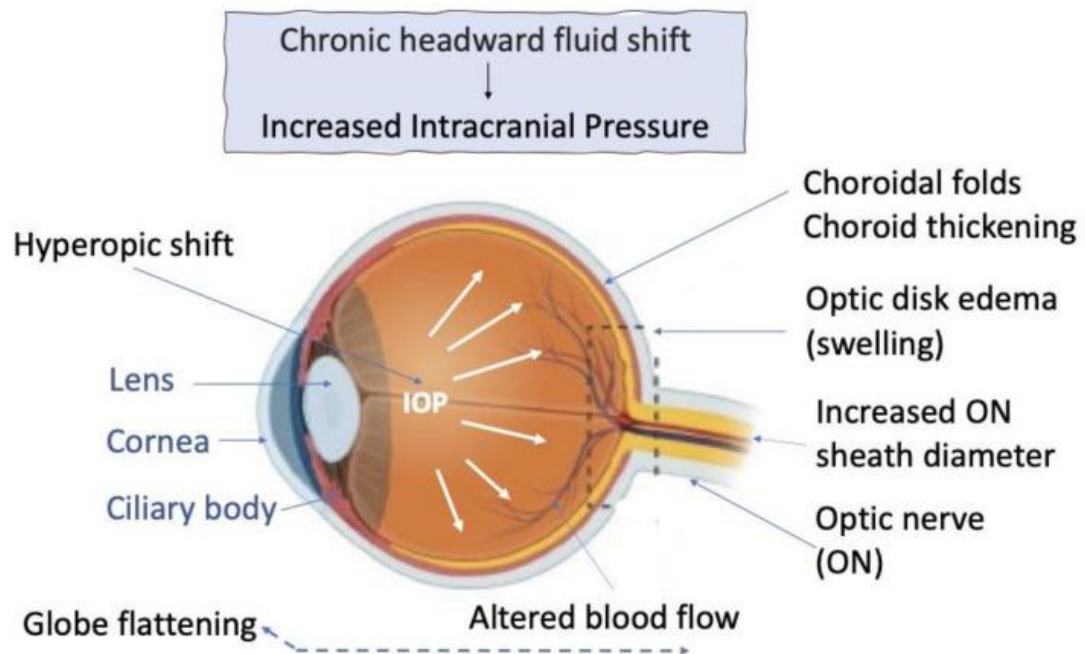


Figura 6 – Principais alterações da SANS (Nasa. “Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): Medical Technical Standard” 2024) ²⁶

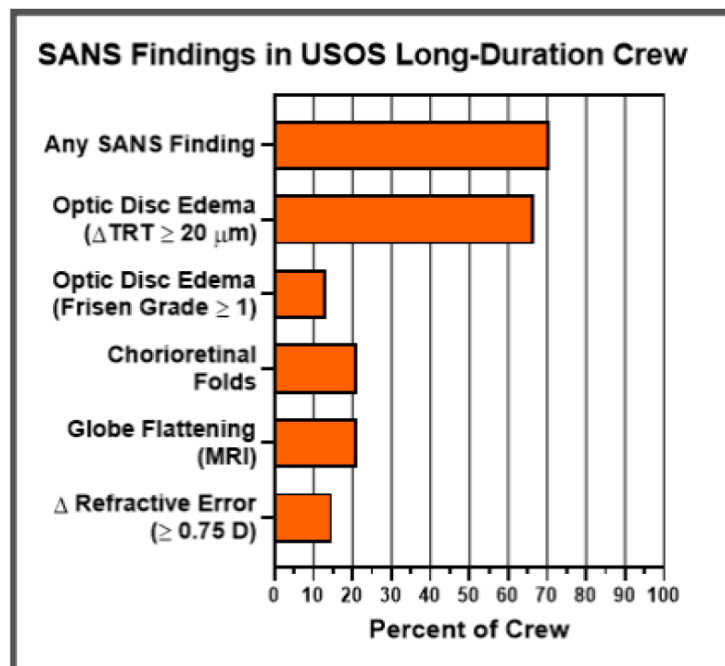
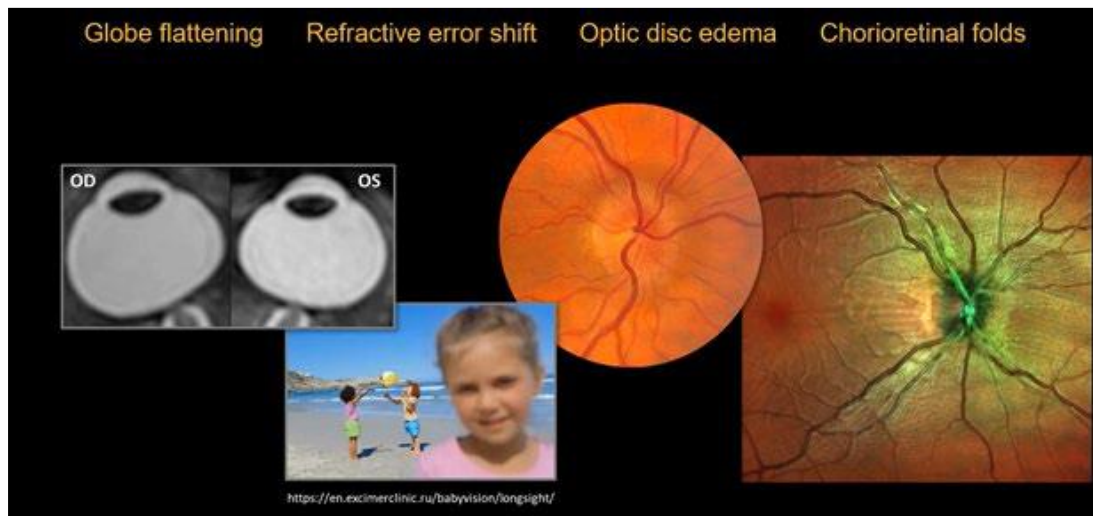
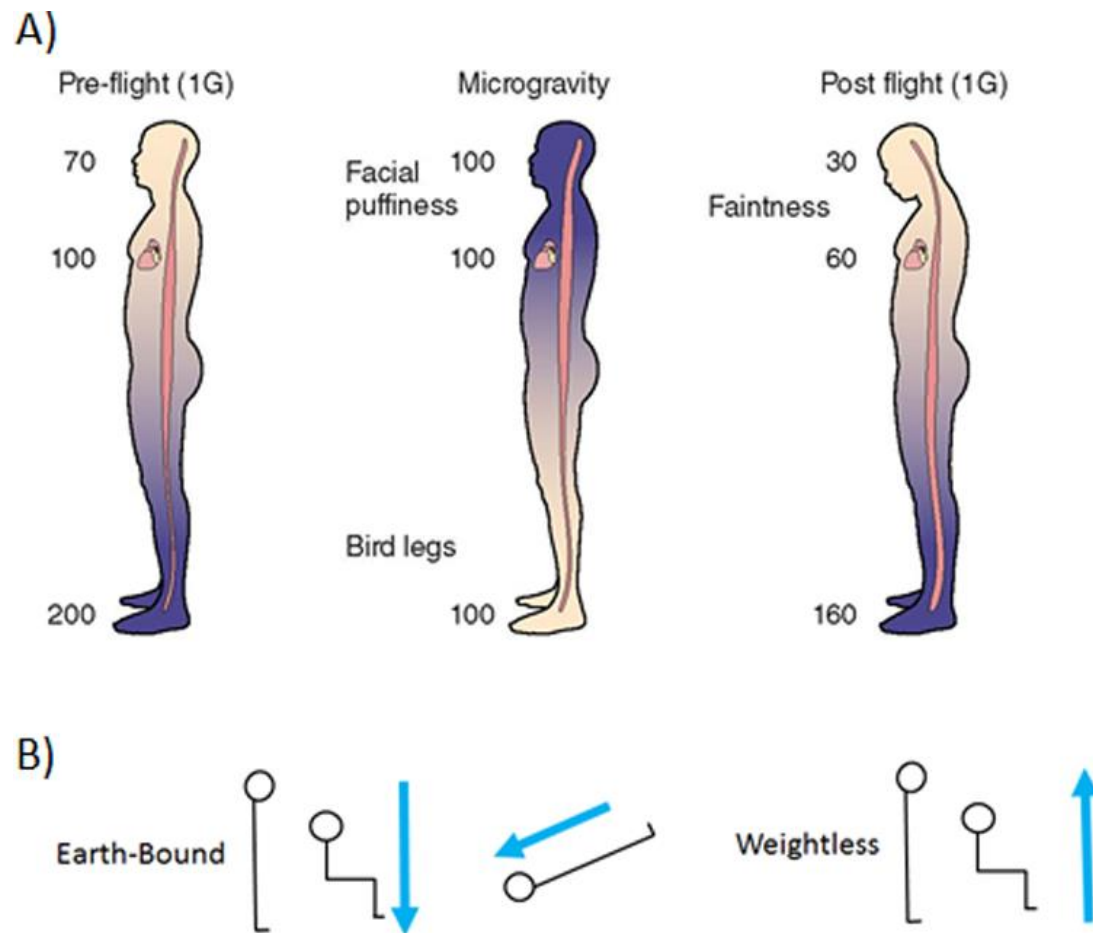


Figura 7 – Escala Frisén (Nasa. “Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): Medical Technical Standard” 2024) ²⁶

Grade	Definition/Findings
0	Normal optic disk
I	Minimal papilledema: subtle C-shaped halo of disk edema with a normal temporal disk margin
II	Low-degree papilledema: circumferential halo of disk edema
III	Moderate papilledema: obscuration of one or more segments of the major blood vessels leaving the disk
IV	Marked papilledema: partial obscuration of a segment of major blood vessel on the disk
V	Severe papilledema: partial or total obscuration of all blood vessels on the disk

Figura 8 – Redistribuição de fluidos (Huang, A. S., “Gravitational Influence on Intraocular Pressure: Implications for Spaceflight and Disease.” 2019) ³⁴



A) Em condições de pé-voo (1G), a pressão arterial cefálica é de aproximadamente 70 mmHg, porém a pressão nos membros inferiores é de 200 mmHg. Durante a microgravidade, pensa-se que a pressão arterial da cabeça aos pés seja semelhante devido à ausência do gradiente de pressão hidrostática. Após o voo (1G), sem o uso de contramedidas, o volume sanguíneo é reduzido em relação aos níveis pré-voo, resultando em pressão arterial reduzida no nível da cabeça

B) Na Terra, em posições verticais, a gravidade direciona o fluido corporal para os membros inferiores e para a região cefálica na posição de inclinação da cabeça para baixo. Durante a microgravidade, o deslocamento do fluido cefálico é visto mesmo em posições verticais.

Figura 9 – Alterações com a redistribuição de fluidos (Aleci, C., “From international ophthalmology to space ophthalmology: the threats to vision on the way to Moon and Mars colonization.” 2020)⁴

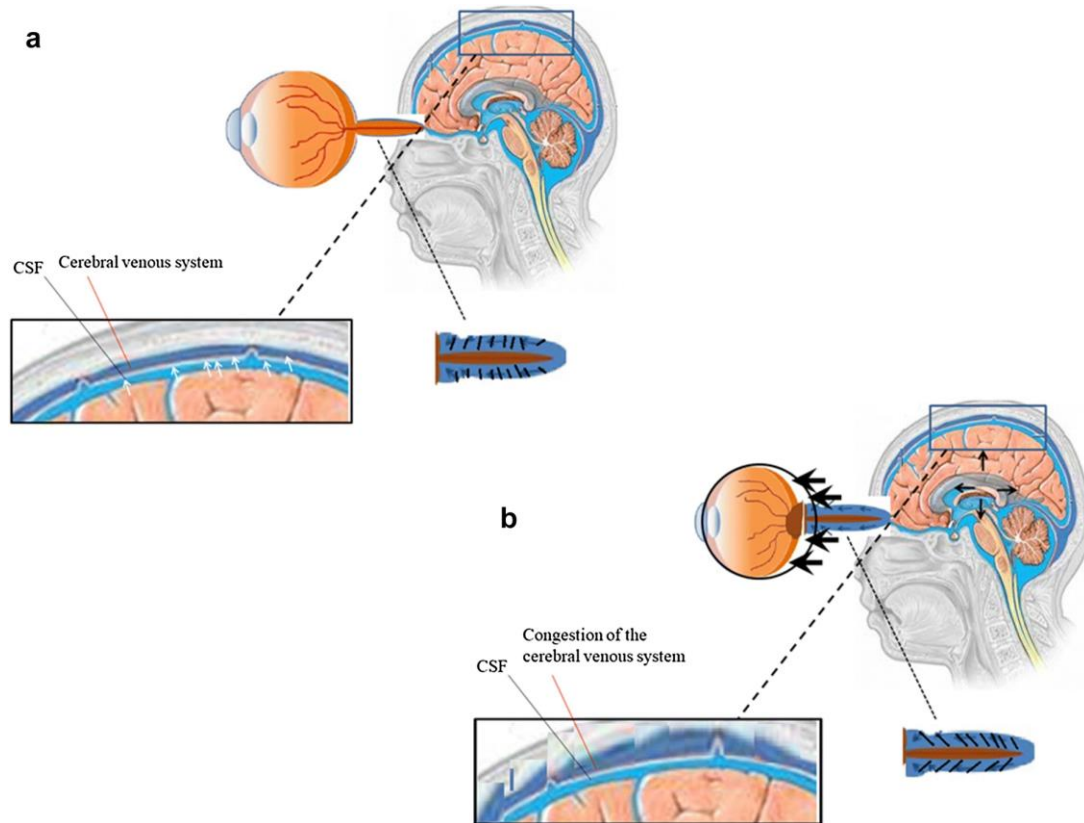
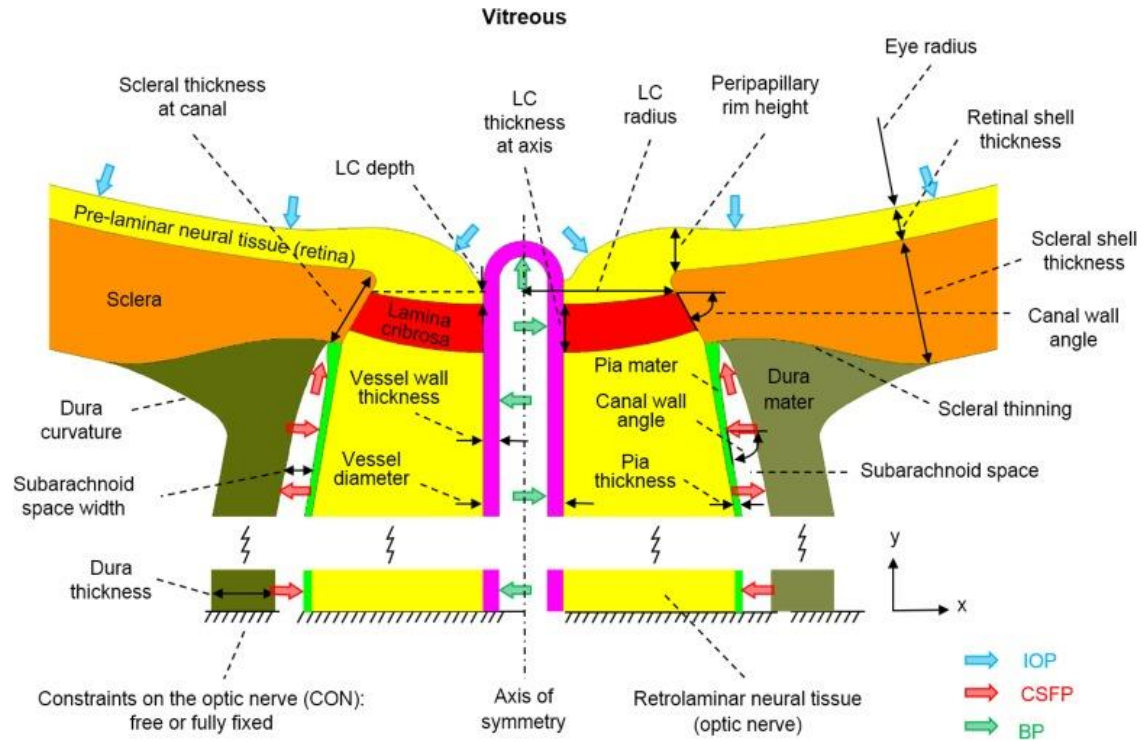


Figura 10 – Olho e relação com pressão intraocular e pressão intracraniana (Hua, Y., et al, “Cerebrospinal Fluid Pressure: Revisiting Factors Influencing Optic Nerve Head Biomechanics” 2018) ¹⁴



IOP- pressão intraocular; BP- pressão sanguínea; CSFP- LCR

The diagram illustrates the pathophysiology of glaucoma, showing the interplay between ocular anatomy, systemic factors, and molecular pathways.

Ocular Anatomy (Left): Retina, Choroid, Sclera, Lamina cribrosa, Retinal blood vessels, Optic nerve.

Systemic Factors (Center): Age, Insulin resistance, Arterial stiffness, Radiation, CO₂, Testosterone, Collagen Crosslinking.

Molecular Pathways (Right):

- Folate (5-MTHF) Pathway:** Involves SHMT1, THF, MTHFR, and HCY. Dietary folate is converted to 5-MTHF, which is then converted to HCY. HCY is converted to SAM (S-adenosylmethionine), which acts as a methyl donor for methylation reactions, producing SAH (S-adenosylhomocysteine).
- eNOS Pathway:** L-Arginine is converted to L-Citrulline and NO (Nitric Oxide) by eNOS. NO is converted to ONOO⁻ (Peroxynitrite) by O₂⁻ (Superoxide). ONOO⁻ is converted to H₂O₂ (Hydrogen Peroxide) and then to H₂O (Water).
- Oxidative Stress:** ONOO⁻ and H₂O₂ lead to Oxidative Stress, which causes Fluid Leakage and Edema.
- Fluid Leakage and Edema:** Fluid Leakage leads to Edema, which blocks Arachnoid Vili and blocks Cerebrospinal Fluid Drainage.
- CSF Pressure:** CSF pressure in the subarachnoid space around the optic nerve is increased, leading to Optic disc edema, Choroidal folds, Globe flattening, and Optic nerve sheath thickening.
- Collagen Turnover and Elastin Breakdown:** Collagen turnover and Elastin breakdown lead to Elasticity.

Figura 12 – Sistema Glinfático (Wostyn, P., et al, “Does Long-Duration Exposure to Microgravity Lead to Dysregulation of the Brain and Ocular Glymphatic Systems?” 2022)³⁹

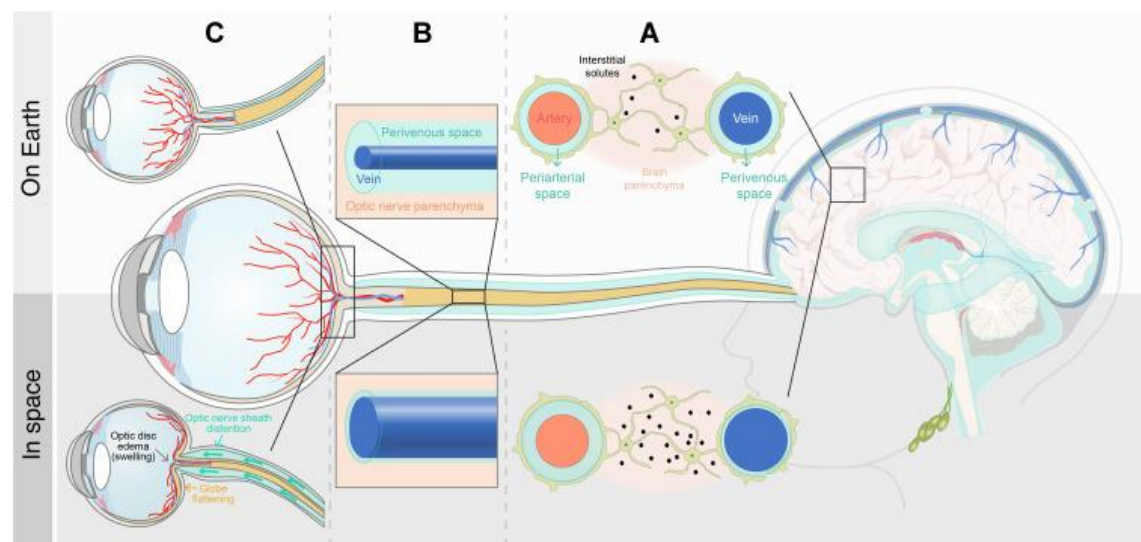
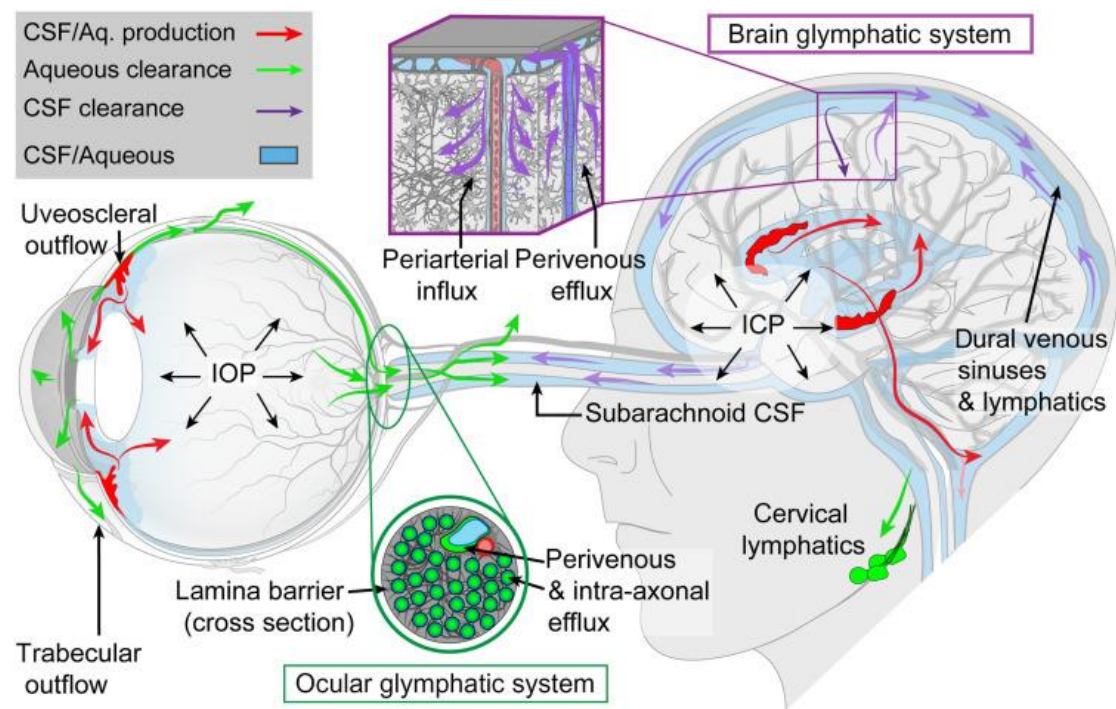


Figura 13 – Limitações no ambiente especial e em áreas terrestres remotas (Ong, J., et al, “Terrestrial health applications of visual assessment technology and machine learning in spaceflight associated neuro-ocular syndrome” 2022)⁶⁶

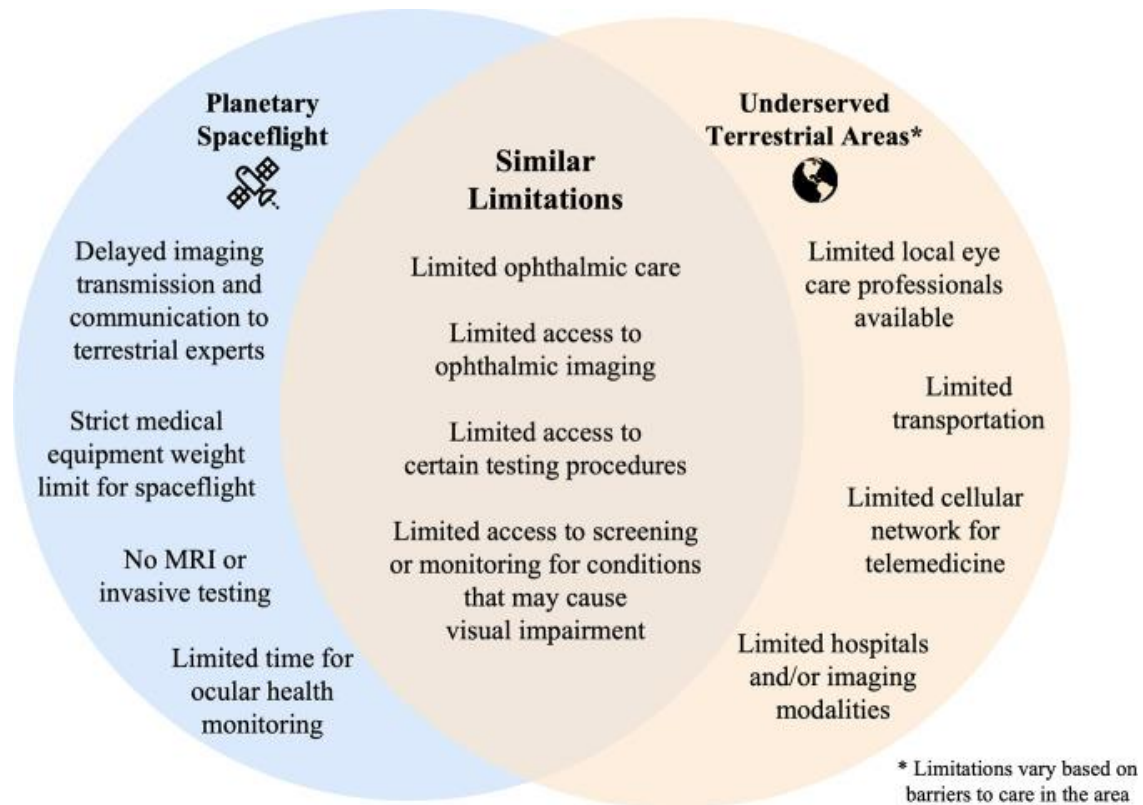
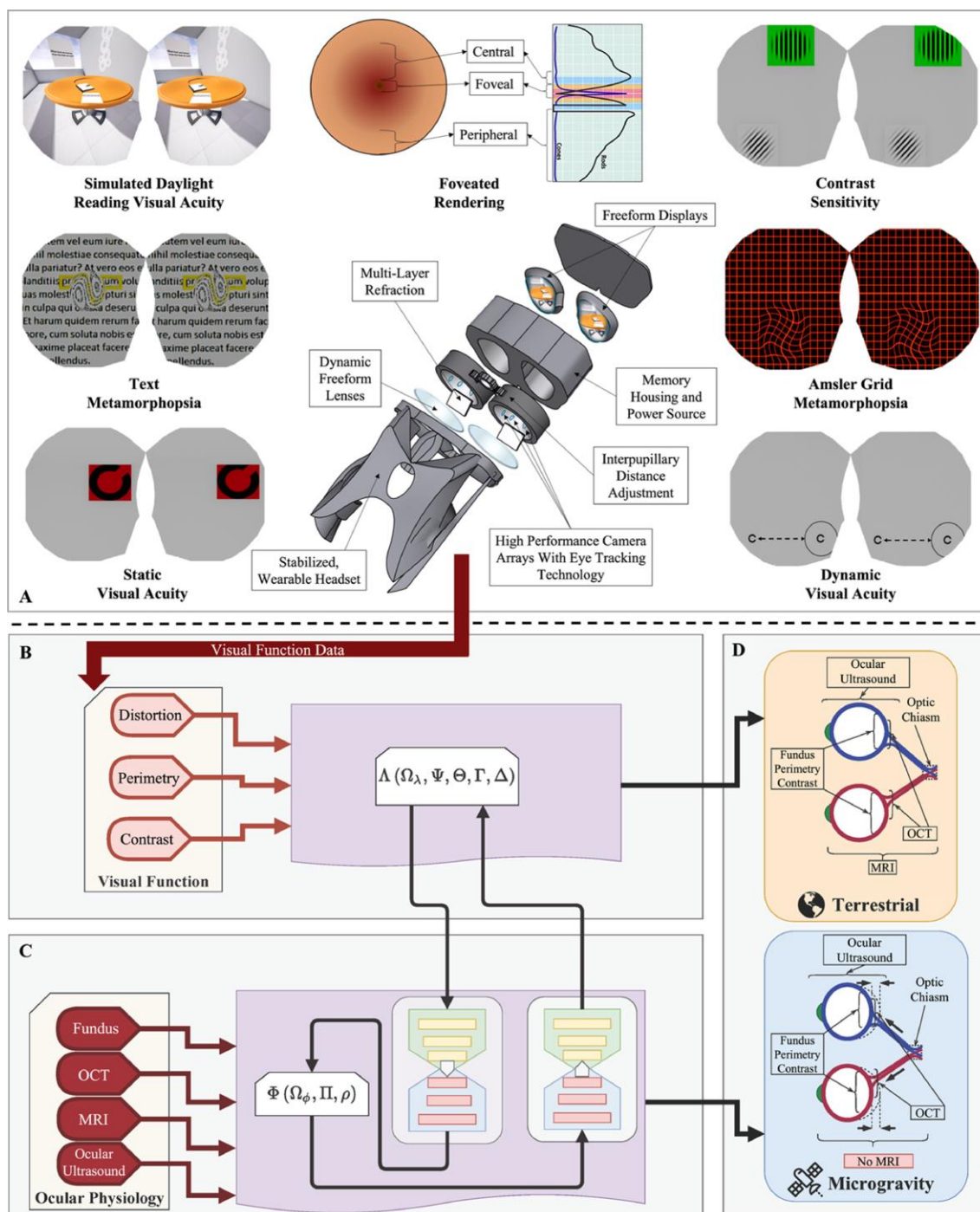


Figura 14 – Proposta de sistema integrado de avaliação funcional e estrutural da visão na SANS (Ong, J., et al, “Terrestrial health applications of visual assessment technology and machine learning in spaceflight associated neuro-ocular syndrome” 2022) ⁶⁶



O estudo da etiologia e da fisiopatologia da SANS é baseada em 2 domínios: função visual (A e B) e estrutura ocular (C); A e B: Avaliação visual multimodal com tecnologia de realidade virtual, para quantificar os parâmetros da função visual (Λ) que sofrem alterações devido à SANS; C: Técnicas para estabelecer as alterações estruturais (Φ) e modificações nos parâmetros da função visual causadas pela SANS; D: A junção das alterações na função visual com as alterações da estrutura ocular pode permitir uma melhor avaliação de cada parâmetro – por exemplo, medir o impacto de cada domínio (por exemplo, alterações estruturais) no outro (por exemplo, sintomas de função).

Referências

1. Logsdon JM. Space Exploration. 2025 (<https://www.britannica.com/science/space-exploration>).
2. Krittanawong C, Singh NK, Scheuring RA, et al. Human Health during Space Travel: State-of-the-Art Review. *Cells* 2022;12(1) (In eng). DOI: 10.3390/cells12010040.
3. Händel A, Stern C, Jordan J, Dietlein T, Enders P, Cursiefen C. Eye changes in space : New insights into clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Ophthalmologe* 2021;118(Suppl 1):96-101. (In eng). DOI: 10.1007/s00347-020-01272-6.
4. Aleci C. From international ophthalmology to space ophthalmology: the threats to vision on the way to Moon and Mars colonization. *Int Ophthalmol* 2020;40(3):775-786. (In eng). DOI: 10.1007/s10792-019-01212-7.
5. Martin Paez Y, Mudie LI, Subramanian PS. Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS): A Systematic Review and Future Directions. *Eye Brain* 2020;12:105-117. (In eng). DOI: 10.2147/eb.S234076.
6. Meer E, Grob SR, Lehnhardt K, Sawyer A. Ocular complaints and diagnoses in spaceflight. *NPJ Microgravity* 2024;10(1):1. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-023-00335-7.
7. Ong J, Waisberg E, Masalkhi M, et al. "Spaceflight-to-Eye Clinic": Terrestrial advances in ophthalmic healthcare delivery from space-based innovations. *Life Sci Space Res (Amst)* 2024;41:100-109. (In eng). DOI: 10.1016/j.lssr.2024.02.003.
8. Pradeep T, Mehra D, Le PH. Histology, Eye. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
9. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol* 2015;33(2):140-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.006.
10. Machiele R, Motlagh M, Zeppieri M, Patel BC. Intraocular Pressure. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
11. Petersen LG, Whittle RS, Lee JH, et al. Gravitational effects on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *J Appl Physiol (1985)* 2022;132(1):24-35. (In eng). DOI: 10.1152/japplphysiol.00546.2021.
12. Cucciolini G, Motroni V, Czosnyka M. Intracranial pressure for clinicians: it is not just a number. *J Anesth Analg Crit Care* 2023;3(1):31. (In eng). DOI: 10.1186/s44158-023-00115-5.
13. Jóhannesson G, Eklund A, Lindén C. Intracranial and Intraocular Pressure at the Lamina Cribrosa: Gradient Effects. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(5):25. (In eng). DOI: 10.1007/s11910-018-0831-9.
14. Hua Y, Voorhees AP, Sigal IA. Cerebrospinal Fluid Pressure: Revisiting Factors Influencing Optic Nerve Head Biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(1):154-165. (In eng). DOI: 10.1167/iops.17-22488.
15. Jaki Mekjavic P, Tipton MJ, Mekjavic IB. The eye in extreme environments. *Exp Physiol* 2021;106(1):52-64. (In eng). DOI: 10.1113/ep088594.

16. Hodkinson PD, Anderton RA, Posselt BN, Fong KJ. An overview of space medicine. *Br J Anaesth* 2017;119(suppl_1):i143-i153. (In eng). DOI: 10.1093/bja/aex336.
17. Özelbaykal B, Öğretmenoğlu G, Gedik Ş. The Effects of Space Radiation and Microgravity on Ocular Structures. *Turk J Ophthalmol* 2022;52(1):57-63. (In eng). DOI: 10.4274/tjo.galenos.2021.29566.
18. Grigoryan EN. Impact of Microgravity and Other Spaceflight Factors on Retina of Vertebrates and Humans In Vivo and In Vitro. *Life (Basel)* 2023;13(6) (In eng). DOI: 10.3390/life13061263.
19. Komorowski M, Fleming S, Kirkpatrick AW. Fundamentals of Anesthesiology for Spaceflight. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(3):781-90. (In eng). DOI: 10.1053/j.jvca.2016.01.007.
20. Laurie SS, Vizzeri G, Taibbi G, et al. Effects of short-term mild hypercapnia during head-down tilt on intracranial pressure and ocular structures in healthy human subjects. *Physiol Rep* 2017;5(11) (In eng). DOI: 10.14814/phy2.13302.
21. Yin Y, Liu J, Fan Q, et al. Long-term spaceflight composite stress induces depression and cognitive impairment in astronauts-insights from neuroplasticity. *Transl Psychiatry* 2023;13(1):342. (In eng). DOI: 10.1038/s41398-023-02638-5.
22. Ong J, Tarver W, Brunstetter T, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome: proposed pathogenesis, terrestrial analogues, and emerging countermeasures. *Br J Ophthalmol* 2023;107(7):895-900. (In eng). DOI: 10.1136/bjo-2022-322892.
23. Ong J, Mader TH, Gibson CR, Mason SS, Lee AG. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS): an update on potential microgravity-based pathophysiology and mitigation development. *Eye (Lond)* 2023;37(12):2409-2415. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-023-02522-y.
24. Yang JW, Song QY, Zhang MX, et al. Spaceflight-associated neuro-ocular syndrome: a review of potential pathogenesis and intervention. *Int J Ophthalmol* 2022;15(2):336-341. (In eng). DOI: 10.18240/ijo.2022.02.21.
25. Lee AG, Mader TH, Gibson CR, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity* 2020;6:7. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-020-0097-9.
26. Nasa. Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): Medical Technical Standard (OCHMO-MTB-001). 2024 (<https://www.nasa.gov/wp-content/uploads/2024/02/ochmo-mtb-001-sans.pdf>).
27. Laurie SS, Lee SMC, Macias BR, et al. Optic Disc Edema and Choroidal Engorgement in Astronauts During Spaceflight and Individuals Exposed to Bed Rest. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(2):165-172. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5261.
28. Pardon LP, Greenwald SH, Ferguson CR, et al. Identification of Factors Associated With the Development of Optic Disc Edema During Spaceflight. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(12):1193-1200. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.4396.
29. Vineyard K, Ong J, Soares B, et al. Refractive shifts in astronauts during spaceflight: mechanisms, countermeasures, and future directions for in-flight

- measurements. *Eye (Lond)* 2024;38(14):2671-2673. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-024-03124-y.
30. Ferguson CR, Pardon LP, Laurie SS, et al. Incidence and Progression of Choriorretinal Folds During Long-Duration Spaceflight. *JAMA Ophthalmol* 2023;141(2):168-175. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.5681.
 31. Lawley JS, Petersen LG, Howden EJ, et al. Effect of gravity and microgravity on intracranial pressure. *J Physiol* 2017;595(6):2115-2127. (In eng). DOI: 10.1113/jp273557.
 32. Stern C, Yücel YH, Zu Eulenburg P, Pavy-Le Traon A, Petersen LG. Eye-brain axis in microgravity and its implications for Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome. *NPJ Microgravity* 2023;9(1):56. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-023-00300-4.
 33. Marshall-Goebel K, Mulder E, Bershad E, et al. Intracranial and Intraocular Pressure During Various Degrees of Head-Down Tilt. *Aerosp Med Hum Perform* 2017;88(1):10-16. (In eng). DOI: 10.3357/amhp.4653.2017.
 34. Huang AS, Stenger MB, Macias BR. Gravitational Influence on Intraocular Pressure: Implications for Spaceflight and Disease. *J Glaucoma* 2019;28(8):756-764. (In eng). DOI: 10.1097/ijg.0000000000001293.
 35. Zwart SR, Gregory JF, Zeisel SH, et al. Genotype, B-vitamin status, and androgens affect spaceflight-induced ophthalmic changes. *Faseb j* 2016;30(1):141-8. (In eng). DOI: 10.1096/fj.15-278457.
 36. Zwart SR, Laurie SS, Chen JJ, et al. Association of Genetics and B Vitamin Status With the Magnitude of Optic Disc Edema During 30-Day Strict Head-Down Tilt Bed Rest. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(10):1195-1200. (In eng). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.3124.
 37. Strangman GE, Zhang Q, Marshall-Goebel K, et al. Increased cerebral blood volume pulsatility during head-down tilt with elevated carbon dioxide: the SPACECOT Study. *J Appl Physiol* (1985) 2017;123(1):62-70. (In eng). DOI: 10.1152/jappphysiol.00947.2016.
 38. Wostyn P, Gibson CR, Mader TH. The odyssey of the ocular and cerebrospinal fluids during a mission to Mars: the "ocular glymphatic system" under pressure. *Eye (Lond)* 2022;36(4):686-691. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-021-01721-9.
 39. Wostyn P, Mader TH, Gibson CR, Nedergaard M. Does Long-Duration Exposure to Microgravity Lead to Dysregulation of the Brain and Ocular Glymphatic Systems? *Eye Brain* 2022;14:49-58. (In eng). DOI: 10.2147/eb.S354710.
 40. Masalkhi M, Ong J, Waisberg E, Lee AG. Ocular immunology and inflammation under microgravity conditions and the pathogenesis of spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS). *Eye (Lond)* 2024;38(10):1799-1801. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-024-03005-4.
 41. Waisberg E, Ong J, Lee AG. Anaemia, idiopathic intracranial hypertension (IIH) and spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS). *Eye (Lond)* 2024;38(6):1029-1030. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-023-02834-z.
 42. Kermorgant M, Sadegh A, Geeraerts T, et al. Effects of Venocnstrictive Thigh Cuffs on Dry Immersion-Induced Ophthalmological Changes. *Front Physiol* 2021;12:692361. (In eng). DOI: 10.3389/fphys.2021.692361.

43. Kermorgant M, Chedmail T, Varenne F, et al. Neuro-ophthalmological changes in healthy females exposed to a 5-day dry immersion: a pilot study. *NPJ Microgravity* 2024;10(1):4. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-024-00344-0.
44. Hall EA, Whittle RS, Diaz-Artiles A. Ocular perfusion pressure is not reduced in response to lower body negative pressure. *NPJ Microgravity* 2024;10(1):67. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-024-00404-5.
45. Meer E, Grob S, Antonsen EL, Sawyer A. Ocular conditions and injuries, detection and management in spaceflight. *NPJ Microgravity* 2023;9(1):37. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-023-00279-y.
46. Ax T, Ganse B, Fries FN, et al. Dry eye disease in astronauts: a narrative review. *Front Physiol* 2023;14:1281327. (In eng). DOI: 10.3389/fphys.2023.1281327.
47. Suh A, Ong J, Waisberg E, Lee AG. Neurostimulation as a technology countermeasure for dry eye syndrome in astronauts. *Life Sci Space Res (Amst)* 2024;42:37-39. (In eng). DOI: 10.1016/j.lssr.2024.04.003.
48. McKay DS, Cooper BL, Taylor LA, et al. Physicochemical properties of respirable-size lunar dust. *Acta Astronautica* 2015;107:163-176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2014.10.032>.
49. Ahmed F, House RJ, Feldman BH. Corneal Abrasions and Corneal Foreign Bodies. *Prim Care* 2015;42(3):363-75. (In eng). DOI: 10.1016/j.pop.2015.05.004.
50. Gerstenblith AT, Rabinowitz MP. *The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2021.
51. Crucian BE, Choukèr A, Simpson RJ, et al. Immune System Dysregulation During Spaceflight: Potential Countermeasures for Deep Space Exploration Missions. *Front Immunol* 2018;9:1437. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2018.01437.
52. Ooi KG, Khoo P, Vaclavik V, Watson SL. Statins in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2019;64(3):401-432. (In eng). DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.01.013.
53. Overbey EG, da Silveira WA, Stanbouly S, et al. Spaceflight influences gene expression, photoreceptor integrity, and oxidative stress-related damage in the murine retina. *Sci Rep* 2019;9(1):13304. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-019-49453-x.
54. Stenger MB, Tarver WJ, Brunstetter T, et al. Evidence Report: Risk of Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS). *NASA Technical Reports Server (NTRS)* 2017 (In English).
55. Vyas RJ, Young M, Murray MC, et al. Decreased Vascular Patterning in the Retinas of Astronaut Crew Members as New Measure of Ocular Damage in Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(14):34. (In eng). DOI: 10.1167/iovs.61.14.34.
56. Kim DS, Vaquer S, Mazzolai L, et al. The effect of microgravity on the human venous system and blood coagulation: a systematic review. *Exp Physiol* 2021;106(5):1149-1158. (In eng). DOI: 10.1113/ep089409.
57. Limper U, Tank J, Ahnert T, et al. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? *European Heart Journal* 2020;42(1):97-100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa359.

58. Suh A, Ong J, Waisberg E, Lee AG. Corneal thermal burn injuries during long-duration spaceflight: mechanisms, evaluation, and management. *Eye (Lond)* 2024;38(13):2488-2490. (In eng). DOI: 10.1038/s41433-024-03072-7.
59. Kleiman NJ, Stewart FA, Hall EJ. Modifiers of radiation effects in the eye. *Life Sci Space Res (Amst)* 2017;15:43-54. (In eng). DOI: 10.1016/j.lssr.2017.07.005.
60. Nuzzi R, Trossarello M, Bartoncini S, et al. Ocular Complications After Radiation Therapy: An Observational Study. *Clin Ophthalmol* 2020;14:3153-3166. (In eng). DOI: 10.2147/opth.S263291.
61. Fer DM, Law J, Wells J. Optical Coherence Tomography in the Evaluation of Anterior Eye Injuries in Spaceflight. Houston, TX: NASA Johnson Space Center; 2017.
62. Yazu H, Shimizu E, Sato S, et al. Clinical Observation of Allergic Conjunctival Diseases with Portable and Recordable Slit-Lamp Device. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(3) (In eng). DOI: 10.3390/diagnostics11030535.
63. Yazu H, Shimizu E, Okuyama S, et al. Evaluation of Nuclear Cataract with Smartphone-Attachable Slit-Lamp Device. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(8) (In eng). DOI: 10.3390/diagnostics10080576.
64. Woodward MA, Musch DC, Hood CT, et al. Teleophthalmic Approach for Detection of Corneal Diseases: Accuracy and Reliability. *Cornea* 2017;36(10):1159-1165. (In eng). DOI: 10.1097/ico.0000000000001294.
65. Li JO, Liu H, Ting DSJ, et al. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res* 2021;82:100900. (In eng). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100900.
66. Ong J, Tavakkoli A, Zaman N, et al. Terrestrial health applications of visual assessment technology and machine learning in spaceflight associated neuro-ocular syndrome. *NPJ Microgravity* 2022;8(1):37. (In eng). DOI: 10.1038/s41526-022-00222-7.
67. Suh A, Ditelberg S, Szeto JJ, et al. Safety protocols, precautions, and countermeasures aboard the International Space Station (ISS) to prevent ocular injury. *Surv Ophthalmol* 2024 (In eng). DOI: 10.1016/j.survophthal.2024.08.005.