Valéria Duarte Garcia

**Visão de cores, sensibilidade ao contraste e
eletrorretinografia multifocal em indivíduos com
Diabetes Mellitus tipo 1**

São Paulo

2012

Valéria Duarte Garcia

**Visão de cores, sensibilidade ao contraste e
eletrorretinografia multifocal em indivíduos com
Diabetes Mellitus tipo 1**

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Psicologia, área de concentração: Neurociências e Comportamento. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura.

São Paulo

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Garcia, Valéria Duarte.

Visão de cores, sensibilidade ao contraste e mfERG em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1. / Valéria Duarte Garcia; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2012.

90 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Visão 2. Percepção de cores 3. Sensibilidade de contraste visual
3. Eletrofisiologia 4. Psicofísica 5. Diabetes Mellitus I. Título.

BF241

Valéria Duarte Garcia

**Visão de cores, sensibilidade ao contraste e
eletroretinografia multifocal em indivíduos com
Diabetes Mellitus tipo 1**

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Psicologia, área de concentração: Neurociências e Comportamento. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura
Instituto de Psicologia, USP

Examinadores:

Prof. Dr. Mirella Gualtieri
Instituto de Psicologia, USP

Dr. Francisco Max Damico
Departamento de oftalmologia da Faculdade de Medicina - FMUSP

Dissertação defendida e aprovada em: ____/____/____

*Se os olhos não fossem solares
Jamais o sol nós veríamos;
Se em nós não estivesse a própria força divida,
Como o divino sentiríamos?*

Goethe

Agradecimentos

Aos meus pais, por toda confiança, amor e incentivo eterno.

À Dora, minha orientadora, por todo ensinamento, paciência e carinho, será sempre meu maior e melhor exemplo.

À Dr^a Ana Laura Arraujo Moura, por examinar os pacientes e auxiliar em fases essenciais do trabalho.

Ao Dr^o Francisco Max Damico por examinar os pacientes e por todo apoio e incentivo.

Ao Prof^o Marcelo Fernandes Costa, por toda ajuda teórica, explicações e esclarecimentos sobre aspectos fundamentais do trabalho.

À Prof^a Mirella Gualtieri pelas discussões sobre os dados, artigos e por sempre me indicar o melhor caminho.

À Mirella Barboni e ao Balazs Nagy pelo apoio técnico durante os experimentos, esclarecimento e boa vontade.

Ao Prof^o Sérgio Tosi Rodrigues (Unesp – Bauru), pela ajuda, paciência e dedicação durante a análise estatística dos dados e pela grande amizade.

Aos pacientes do Ambulatório de Diabetes Tipo 1 do Hospital das Clínicas que tornaram possível a execução deste trabalho.

À Daniela Bonci por sua incasável ajuda, apoio e amizade.

À Marcia Lopes e Cristiane Martins pela companhia e ajuda nos momentos críticos

À todos os colegas do laboratório.

Apoio financeiro

Projeto regular Fapesp # 2009/12878-5

Resumo

GARCIA, V. D. Visão de cores, sensibilidade ao contraste e mfERG em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1. Dissertação de Mestrado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que compromete vários aspectos da saúde. Uma das complicações mais prevalentes associada à DM é a retinopatia diabética (RD), que produz perdas visuais em várias funções, podendo levar à cegueira. Essas perdas são detectáveis mesmo antes do aparecimento de sinais de retinopatia diabética e sua detecção pode servir para melhor monitoramento, prevenção e tratamento da RD. Utilizando testes psicofísicos e eletrofisiológicos computadorizados de última geração, o presente projeto investiga a discriminação de cores, sensibilidade ao contraste e o padrão das respostas eletrofisiológicas do eletrorretinograma multifocal (*mfERG*) em vinte pacientes (Idade=28,20 DP = 7,12) com Diabetes Mellitus tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia comparando-os com vinte sujeitos controle (Idade = 28,29 anos DP = 5,03) sem diabetes, ou outras doenças. A discriminação de cores foi avaliada pelo CCT (Cambridge Colour Test) para a discriminação de cores, e a sensibilidade ao contraste programa Metropsis (Cambridge Research System, Ltd), utilizando grades senoidais verticais em sete frequências espaciais (0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10 ; 20 cpg) A função eletrofisiológica da retina foi avaliada pelo eletrorretinograma multifocal (*mfERG*). A comparação dos dados entre grupos foi feita por ANOVA. No CCT, no protocolo *Trivector*, os limiares de discriminação cromática dos pacientes foram significativamente mais elevados que os do grupo controle em todos os eixos protan ($p = 0,026$), deutan ($p = 0,012$) e tritan ($p = 0,001$) e no protocolo das elipses a área de discriminação foi significativamente maior que a dos controles ($p = 0,002$), com elipses próximas de círculos indicando perdas de discriminação difusas. A sensibilidade ao contraste também mostrou-se reduzida, com diferença significativa nas frequências espaciais 0,2 ($p = 0,037$) e 5 ($p = 0,004$) cpg. No *mfERG*, o grupo DM apresentou tempo implícito significativamente maior em N1 0° ($p = 0,03$) e N2 5° ($p = 0,04$) e amplitude reduzida em N2 20° ($p = 0,04$) e 25° ($p = 0,02$). Concluímos que o grupo de pacientes com diabetes tipo 1 estudado, apresenta perdas comportamentais e eletrofisiológicas de função visual, mesmo na ausência de retinopatia, Estes achados confirmam resultados da literatura obtidos com outros testes.

Palavras-chave. Visão de Cores, Sensibilidade ao Contraste, Eletrofisiologia, Psicofísica, Diabetes Mellitus Tipo 1.

Abstract

GARCIA, V. D. Color vision, contrast sensitivity and multifocal electroretinogram in subjects with Diabetes Mellitus type 1. Master dissertation. Institute of Psychology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2012.

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease that compromises different aspects of human health and at different times during its progression.. One of the most prevalent complications associated with DM is diabetic retinopathy (DR), which produces losses in different visual functions and can result in blindness. The visual losses can be detected prior to the development of DR and can lead to improvements in the control, prevention and treatment of DR. The present work investigates the color discrimination, contrast sensitivity and the electrophysiological responses patterns of the multifocal electroretinogram (*mfERG*) using the latest generation of psychophysical and electrophysiological tests in twenty patients (age=28.20; SD=7.12) with Diabetes Mellitus type 1 without DR compared to twenty subjects (age=28.29; SD=5.03) without diabetes and ocular disease. The color discrimination was performed through CCT (Cambridge Colour Test) and contrast sensitivity by Metropsis software (Cambridge Research System, Ltd) using vertical sine wave gratings in seven spatial frequencies (0.2; 0.5; 1; 2; 5; 10; 20 cpd). The retinal electrophysiological function was evaluated with *mfERG*. The data comparison among groups was performed with ANOVA test. In the Trivector protocol of CCT the diabetic patients showed differences in all axes protan ($p = 0,026$), deutan ($p = 0,012$) and tritan ($p = 0,001$); in the ellipses protocol there was a diffuse loss in the patient's discrimination ($p = 0,002$). The contrast sensitivity was reduced in the diabetic group, in particular to the spatial frequencies of 0.2 ($p = 0,037$) and 5 ($p = 0,004$)cpd. The results of *mfERG* from the DM group showed an implicit time bigger in N1 0° ($p = 0,03$) and N2 5° ($p = 0,04$) (0°) compared to the control group and a reduced amplitude of N2 20° ($p = 0,04$) e 25° ($p = 0,02$). In conclusion, the patients with diabetes type 1 present with behavioral and electrophysiological visual losses, however, they do not show retinopathy. These findings confirm previous results shown in the literature from other tests.

Key words: color vision, contrast sensitivity, electrophysiology, psychophysics, Diabetes Mellitus Type 1.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática do experimento com prisma realizado por Newton (<http://biolac.blogspot.com/2010/11/ceu-de-magicas.html>).

Figura 2. Faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano (Modificado de: designeredesign.blogspot.com em 23/09/2011).

Figura 3. Esquema ilustrativo das conexões da retina. (Modificado de <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/GLU13.jpeg> em 23/09/2011)

Figura 4. Frequência espacial de uma onda senoidal. Em cima: Frequência espacial alta e contraste alto, no meio, frequência espacial alta e contraste médio, em baixo, frequência espacial baixa e contraste alto. (Acessado de http://www.bilkent.edu.tr/~eozgen/sf_research.html em 01/11/2011)

Figura 5. Exemplo de uma curva de Sensibilidade ao Contraste típica de humano (Adaptado de <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/KallSpat23.jpg> em 01/11/2011)

Figura 6. Estímulo utilizado durante o teste *mfERG*. Fonte: www.cephalon.dk

Figura 7. Onda bifásica do *mfERG* mostrando Tempo Implícito (1) e Amplitude (2) (Hood et al 2003).

Figura 8. Representação de ondas bifásicas para os registros com estimulação de 103 hexágonos.

Figura 9. Exemplo de mapa de respostas em 3D de sujeito saudável. O pico central representa a área foveal e a região com baixa densidade o nervo óptico.

Figura 10. Retinografia de uma retina normal (esquerda) e de uma retina com retinopatia diabética (direita). (acessado de <http://www.flickr.com/photos/clinicadyto/5680028735/> <http://www.institutoderetina.com.br/doencas.asp?id=11&l=doencas>)

Figura 11. A) Exemplo de estímulo do Cambridge Colour Test. B) Controle remoto modelo CT6.

Figura 12. Grades senoidais verticais em diferentes frequências (Baixa, Média e Alto).

Figura 13. Estímulo utilizado durante o teste *mfERG*. Fonte: www.cephalon.dk

Figura 14. Posicionamento da lente de contato Burian-Allen e eletrodo referência em um paciente do grupo controle.

Figura 15. Onda bifásica do registro de primeira ordem do *mfERG*. (1) Tempo Implícito, (2) Amplitude (Hood et al 2003).

Figura 16. Diagrama da retina mostrando os anéis analisados. Os resultados são representados pela média das respostas de cada onda dentro dos diferentes anéis. A Região foveal é representada pela porção central e os anéis correspondem as diferentes excentricidades.

Figura 17. Valores de limiar (em unidade $u'v' \cdot 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan, tritan. As barras verticais representam o desvio padrão da média para cada grupo. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

Figura 18. Elipse de discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média do grupo DM (A) e grupo controle (B). As cores dentro da elipse são as que não foram discriminadas em relação ao fundo de referência. Quanto maior a elipse, pior a discriminação.

Figura 19. Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos DM e controle, em função de frequência espacial. As barras verticais representam o desvio padrão das médias e os asteriscos indicam as frequências em que houve diferenças.

Figura 20. Tempo implícito do componente N1 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Figura 21. Tempo implícito do componente P1 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Figura 22. Tempo implícito do componente N2 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Figura 23. Amplitude do componente N1 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Figura 24. Amplitude do componente P1 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B)

Figura 25. Amplitude do componente N2 do *mERG* em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Lista de tabelas

Tabela 1. Descrição do grupo de pacientes com DM segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, tempo de diabetes e olho examinado. *M=Masculino, F=Feminino, OD=Olho direito, OE=Olho esquerdo.*

Tabela 2. Descrição do grupo controle segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado. *M=Masculino, F=Feminino, OD=Olho direito, OE=Olho esquerdo.*

Tabela 3. Dados brutos dos pacientes com DM para o teste de sensibilidade ao contraste espacial de luminância.

Tabela 4.. Dados brutos dos sujeitos controles para o teste de sensibilidade ao contraste.

Tabela 5. Dados brutos dos pacientes com DM e controles para o teste de visão de cores CCT na versão *Trivector*.

Tabela 6.. Dados brutos dos pacientes com DM para o Tempo Implícito do *mfERG*.

Tabela 7.. Dados brutos dos controles para o tempo implícito do *mfERG*.

Tabela 8.. Dados brutos dos pacientes com DM para amplitude do *mfERG*.

Tabela 9. Dados brutos dos controles para amplitude do *mfERG*.

Lista de quadros

Quadro 1. Resumo dos trabalhos relacionados com visão de cores.

Quadro 2. Resumo dos trabalhos relacionados com sensibilidade ao contraste.

Quadro 3. Resumo dos trabalhos relacionados com *mf*ERG.

Sumário

1. Introdução	16
1.1 Visão de Cores	19
1.1.1 Aspectos fisiológicos	22
1.2 Sensibilidade ao contraste espacial de luminância.....	26
1.3 mfERG	31
1.4 Diabetes mellitus.....	37
1.4.1 Complicações na Diabetes.....	39
1.4.2 Visão de cores, sensibilidade ao contraste, <i>mfERG</i> e DM 1	40
2. Justificativa e relevância do tema.....	45
3. Objetivos	47
4. Métodos.....	49
4.1 Participantes	50
4.2 Equipamentos.....	53
4.3 Procedimentos experimentais.....	55
4.4 Análise dos resultados.....	57
5. Resultados	59
6. Discussão.....	70
7. Conclusão	76
8. Referências	78
Anexo	88

http://www.imotion.com.br/imagens/details.php?image_id=11

1. Introdução

Os órgãos sensoriais são primordiais para a sobrevivência em toda a escala filogenética. Nos seres humanos há constante processamento de informações com o objetivo de aprender ou realizar com sucesso suas ações (Magill, 2000). Praticamente tudo que sabemos sobre o nosso mundo, se deve aos nossos sentidos, pois sem eles nossas experiências seriam limitadas (Coren et al., 1996).

Dentre os sistemas sensoriais utilizados, a visão desempenha um papel crucial na regulação de diversas atividades cotidianas como identificar objetos, escrever e se locomover com segurança. Isso atribui à visão predominância no desempenho de algumas habilidades (Magill, 2000; Schmidt, 2001).

Um aspecto perceptual importante da visão é a discriminação de cores e de contrastes que está amplamente relacionada com algumas necessidades básicas, como a busca de alimentos e detecção de perigo, determinação de profundidade e texturas (Summers et al., 2003; Valberg, 2005). Para algumas espécies, a visão de cores é fundamental para a sobrevivência, as abelhas, por exemplo, dependem desta visão para localizar o néctar das flores (Coren et al., 1994); para alguns primatas do velho mundo como *Cercopithecus* e *Mandrillus Sphinx* a visão de cores é utilizada na identificação de faces e de genitálias e desempenha um importante papel social além de seleção sexual (Gegenfurtner e Sharpe, 1999).

A disfunção na percepção de cores pode ocorrer por diversas causas, sejam elas congênitas (ausência dos pigmentos visuais dos receptores ou absorção alterada) ou adquiridas devido a patologias como: degeneração macular, alterações vasculares da retina, uso de drogas farmacológicas, distrofia retiniana (Gualtieri, 2004) ou ainda por comprometimento óptico como: modificação no cristalino ou diminuição do diâmetro pupilar (Hennelly, 1998).

O Diabetes Mellitus é considerado atualmente uma epidemia mundial e devido as suas complicações microvasculares, também pode estar associada às diversas disfunções visuais além de deficiência na visão de cores e de contrastes (Dean et al.,1997; Kurtenbach et al., 1999; Ismael e Whitaker, 1998).

1.1 Visão de Cores

Desde a Antiguidade clássica, pensadores refletiam sobre a origem e o sentido das cores. Platão no diálogo *Mênon* descreve que a cor não é sentida senão a forma subjetiva de uma realidade objetiva, pois para ele ao mundo subjetivo do conceito, corresponde o mundo objetivo das ideias (Iglésias, 2001). Aristóteles acreditava que elas eram propriedade dos objetos, assim como o peso e a textura e que totalizavam seis cores: vermelho, verde, azul, amarelo, branco e preto. No século XV, as reflexões foram aprofundadas pelos renascentistas, como Leonardo da Vinci, que se opôs a Aristóteles e afirmou que a cor não era propriedade dos objetos, mas da luz e que o branco e o preto não eram cores, mas extremos desta luz.

Nos séculos XVII e XVIII, René Descartes descreveu a refração e Isaac Newton decompôs a luz branca com um prisma. O experimento de Newton foi um marco para o estudo da visão de cores, ele demonstrou de uma forma clara e precisa que a luz branca é constituída por diversos componentes espectrais e estaria dividida em sete cores: vermelho, laranja, amarelo, verde, azul, anil e violeta (Maund, 2008; Kaiser e Boynton, 2003) (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática do experimento com prisma realizado por Newton
Fonte: (<http://biolac.blogspot.com/2010/11/ceu-de-magicas.html>).

Ainda no século XVIII Thomas Young (1773-1829) propôs a teoria tricromática que sustenta que somente três tipos de receptores são necessários para produzir todas as cores resultantes do espectro cromático. Desta forma, todas as sensações cromáticas se produzem por meio da contribuição proporcional de um sistema de três receptores. A teoria tricromática foi ampliada posteriormente por Herman Von Helmholtz, postulando a existência de três tipos de receptores com a sensibilidade máxima nos comprimentos de onda correspondente ao azul, verde e vermelho que se sobrepõem de alguma forma (Schiffman, 2005). Maxwell (1855) demonstrou que qualquer cor pode ser produzida pelas três cores primárias e apresentou uma explicação para a incapacidade de ver cores.

Edwald Hering em 1878 contestou a teoria Young-Helmholz propondo a teoria dos processos oponentes, segundo qual o processamento cromático é feito em três canais principais, um destes canais leva a informação de luminância e os outros dois canais respondem de forma oponente à estimulação cromática: canal vermelho-verde, no qual as informações dos cones sensíveis ao vermelho operam em oponência aos cones sensíveis ao verde; e um canal azul-amarelo no qual as respostas ao azul se contrapõem à soma das respostas ao verde e ao vermelho (Gerring e Zimbardo, 2005).

Atualmente, sabe-se que as duas teorias são verdadeiras e ocorrem em diferentes níveis do processamento visual: para haver visão de cores são necessários pelo menos dois tipos de cones que expressem pigmentos visuais com picos de absorbância espectrais distintos e um substrato neural que compare os sinais destes cones, constituindo os canais de oponência cromática (Cornsweet, 1970). A Teoria Tricromática explica o processamento dependente dos

fotorreceptores e a teoria oponente corresponde ao processamento pós-receptoral. (Bonci, 2011).

1.1.1 Aspectos fisiológicos

A visão de cores é um atributo perceptual decorrente de uma cadeia de eventos neurais, iniciada pela absorção de fótons pelos pigmentos visuais da retina. A faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano está entre aproximadamente 380 e 760 nm. As cores nessa faixa variam do violeta (comprimentos de onda curtos) ao vermelho (comprimentos de onda longos) (Valberg, 2005) (Figura 2).

Existem dois tipos de fotorreceptores na retina: os cones e os bastonetes. Os cones são responsáveis principalmente pela visão diurna (fotópica), que inclui dentre outras funções, a visão de cores. Os bastonetes são responsáveis principalmente pela visão noturna (escotópica). Existem três tipos de cones, que são classificados de acordo com a sua sensibilidade às diferentes faixas de comprimentos de onda: curtos, médios e longos. Os cones, cujo pigmento é maximamente sensível na região do vermelho (cones L), são estimulados por comprimentos de onda longos com o pico em 564 nm. Os cones cujo pigmento é maximamente sensível à região do verde (cones M), são estimulados por comprimentos de onda médios com o pico em 534 nm. Por último, cones cujo pigmento é maximamente sensível na faixa do azul (cones S), são estimulados por comprimentos de onda curtos com o pico em 420 nm (Valberg, 2005; Kaiser e Boyton, 1996) (Figura 1).

Figura 2. Faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano (Modificado de: designeredesign.blogspot.com em 23/09/2011).

O sistema de transdução de um sinal em qualquer célula sensorial obedece a três princípios: detecção do sinal, amplificação e transmissão do estímulo ao sistema nervoso (Kandel, 2003).

No sistema visual quando a luz atinge a retina, esse processo de transdução se dá através de uma cascata de reações físico-químicas que se inicia com a estimulação dos fotopigmentos dos cones (opsinas) e bastonetes (rodopsinas). A fototransdução em cones é ainda pouco compreendida, no entanto, eles possuem proteínas de transdução similares à dos bastonetes, sugerindo que o sinal de cones e bastonetes seja semelhante (Hisatomi et al., 2002). A rodopsina é responsável pela transformação da energia luminosa em energia química, a ativação de apenas um fóton leva à sua isomerização; na ausência de luz a rodopsina se encontra na posição 11-cis passando para 11- trans com o estímulo luminoso (Alpern, 1971).

A troca da conformação cis para a trans gera uma mudança elétrica na célula fotorreceptora. Essa mudança elétrica do fotorreceptor é caracterizada por uma hiperpolarização da membrana como resposta à luz. A atividade elétrica dos fotorreceptores gera respostas nas células seguintes da retina - as células bipolares e ganglionares, cuja atividade é modulada pelas respostas das células horizontais e amácrinas (Valberg, 2005; Coren et al. 1994). A figura 3 mostra uma ilustração das camadas da retina.

Figura 3. Esquema ilustrativo das conexões da retina. (Modificado de <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/GLU13.jpeg> em 23/09/2011)

Os axônios das células ganglionares convergem para formar o nervo óptico, que é responsável por levar impulsos nervosos até o Núcleo Geniculado Lateral (NGL) do tálamo. Parte das células ganglionares – aquelas que projetam seus axônios para as camadas magnocelulares do NGL – formam uma via neural chamada via magnocelular, cujo sinal está relacionado com detecção de objetos acromáticos em movimentos. Estas células são as células ganglionares parasol.

Outras células ganglionares, as células ganglionares anãs (*midget*) projetam seus axônios para as camadas parvocelulares do NGL, formando a via parvocelular, que fornece informações de alta resolução sobre a forma dos objetos baseando-se nos contrastes cromáticos (Livingstone e Hubel, 1984; Coren et al., 1994).

Do NGL, a via óptica tem continuidade nas radiações ópticas que fazem conexão com o córtex visual estriado e pré - estriado ou áreas 17, 18 e 19 de Brodmann. Na área 17 de Brodmann encontramos células que respondem à orientação (movimento e direção) e nas regiões 18 e 19, além da seletividade de orientação existem células que respondem à constância de cor. As células dessas áreas por sua vez, mandam suas projeções para o córtex visual extraestriado de onde seguem para áreas corticais superiores (Bear et al., 2008; Bruni e Cruz, 2005; Lent 2008; Zeki, 1993).

1.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial

A sensibilidade ao contraste espacial é a habilidade visual que nos possibilita a visão de detalhes dos objetos ou cena visual (Campbell e Maffei, 1974). Sensibilidade ao contraste é frequentemente medida usando-se grades acromáticas ou cromáticas, quadradas ou senoidais. Sensibilidade ao contraste espacial é definida como o inverso da quantidade mínima de contraste necessária para detectar uma grade de uma frequência espacial específica (Cornsweet, 1970). A medida da sensibilidade ao contraste em diferentes frequências espaciais permite gerar a função de sensibilidade ao contraste. De forma análoga, pode-se medir sensibilidade ao contraste no domínio temporal.

A percepção de contrastes é fundamental para a visão, pois é um pré-requisito para se perceber texturas e pode ser usada como indício de profundidade. Dirigir um carro sob nevoeiro, por exemplo, é uma condição extrema, na qual se necessita de alta sensibilidade ao contraste (Valberg, 2005).

O contraste observado é criado pela diferença em luminância de duas superfícies adjacentes, ou seja, na quantidade de luz refletida destas superfícies. O contraste pode ser medido a partir da fórmula de Michelson que é expressa por:

$$\text{Contraste} = (L_{\text{máx}} - L_{\text{mín}}) / L_{\text{máx}} + L_{\text{mín}}$$

Onde: $L_{\text{máx}}$ é a luminância máxima e $L_{\text{mín}}$ é a luminância mínima do padrão de estímulo (Coren et al. 1994; Valberg, 2005).

O estímulo mais utilizado para medir a sensibilidade ao contraste é a grade senoidal, um padrão de listras claras e escuras definidas em termos da amplitude de contraste e de sua frequência espacial (Santos e Simas, 2001).

Frequência espacial é o número de variações de luminância em um determinado espaço. Numa grade a frequência espacial corresponde ao número de ciclos de alternância entre listras claras e escuras em determinada região do campo visual, e pode ser descrita em ciclos por grau de ângulo visual (cpg). Portanto, quanto mais listras por unidade de área de um padrão, mais alta será a frequência espacial (Figura 4). Frequências altas representam mudanças espaciais abruptas da imagem, tais como bordas, e correspondem aos detalhes finamente texturizados, ao contrário das frequências baixas que correspondem ao contorno mais grosseiro da imagem, como orientação geral e proporção, detalhando assim, sua forma global (DePalma and Lowry, 1962; Campbell and Robson, 1968; Bar, 2004; Schiffman, 2005).

Figura 4. Frequência espacial de uma onda senoidal. Em cima: Frequência espacial alta e contraste alto, no meio, frequência espacial alta e contraste médio, em baixo, frequência espacial baixa e contraste alto. (Acessado de http://www.bilkent.edu.tr/~eozen/sf_research.html em 01/11/2011)

A curva de sensibilidade ao contraste da visão humana medida em experimentos psicofísicos ou eletrofisiológicos tem formato bem definido (figura 5) com sensibilidade máxima nas frequências intermediárias (centro da curva) e atenuações nas frequências baixas e altas (extremidades da curva) (DePalma e Lowry, 1962 Campbell e Robson, 1968). A diminuição nas frequências espaciais baixas é atribuída ao mecanismo de inibição lateral que atenua o gradiente de contraste nessas frequências (Enroth-Cugell e Robson, 1966; Campbell e Robson, 1968). A diminuição da sensibilidade nas altas frequências é devido tanto ao tamanho dos fotorreceptores na retina, como à limitação do próprio sistema visual que perde resolução uma vez que o contraste diminui com o aumento da frequência espacial (Consweet, 1970; Rovamo et al. 1999).

Figura 5. Exemplo de uma curva de Sensibilidade ao Contraste típica de humano (Adaptado de <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/KallSpat23.jpg> em 01/11/2011).

De forma geral, a sensibilidade ao contraste faz uma descrição completa da visão espacial quando comparada aos testes habituais de acuidade visual, fornecendo resposta de como o sistema visual transforma as informações das várias frequências espaciais do estímulo de entrada em estímulo percebido (Oliveira et al., 2006; Santos e Simas, 2001b).

1.3 mfERG

O Eletrorretinograma (ERG) é um potencial de massa resultante da soma da atividade elétrica das células da retina (Hood et. al, (2003). A presença de luz causa uma mudança elétrica na célula fotorreceptora (hiperpolarização de membrana) gerando respostas nas células seguintes (Valberg, 2005; Coren et al, 1994). Essas mudanças elétricas podem ser parcialmente detectadas na córnea através de um eletrodo. A onda detectada em resposta à luz é complexa, composta de oscilações positivas e negativas, correspondentes à soma de ondas com polaridades e latências diferentes geradas nas várias estruturas da retina (Brown, 1968; Gouras, 1970; Marmor et. al, 2003).

O eletrorretinograma pode ser medido em diferentes condições de estimulação. É usado com frequência para diagnósticos clínicos e pesquisa, o eletrorretinograma de campo total, em que se registra a resposta elétrica a flashes apresentados em um campo homogêneo (Ganzfeld); o eletrorretinograma focal que reduz a área estimulada ao centro da retina; o eletrorretinograma de padrão, que utiliza um padrão xadrez reverso e mais recentemente, o eletrorretinograma multifocal, (*mf*ERG) que será utilizado no presente estudo e detalhado a seguir. O eletrorretinograma multifocal (*mf*ERG) é uma técnica recente desenvolvida por Sutter (Sutter, 1991), que permite analisar concomitantemente a função da retina, através de estímulos simultâneos em diferentes locais (Hood et. al, (2003). O *mf*ERG tem sido bastante utilizado como método diagnóstico de diversas patologias como: maculopatias, toxidade retiniana, diabetes entre outros prejuízos retinianos (Marmor et. al, 2003), sendo importante porque alterações no padrão do *mf*ERG podem preceder alterações de fundo de olho em algumas doenças (Berezovsky et al, 2005; Kretschmann et al, 2000).

O estímulo utilizado durante o teste é um conjunto de hexágonos (61 ou 103) (figura 6) que são apresentados através de uma sequência pseudo-aleatória binária (sequência - m), com um intervalo constante chamado Período Base (bp). No presente estudo, por exemplo, a razão de estimulação é de 60 Hz, tendo, portanto um bp de 16,6 ms (Sutter, 2000).

Figura 6. Estímulo utilizado durante o teste *mf*ERG. Fonte: www.cephalon.dk

As respostas do *mf*ERG não são “respostas” elétricas diretas da região da retina, os registros do *mf*ERG são obtidos através de uma extração matemática dos sinais correlacionados com o tempo em que o hexágono é iluminado comparados com os sinais obtidos quando o hexágono não está iluminado (Dantas 2010).

Os *mf*ERG resultantes são compostos por uma onda bifásica com um pico negativo (N1) seguido de um pico positivo (P1) e de um segundo pico negativo (N2) também seguido de outro pico positivo (P2) (Figura 7).

Figura 7. Onda bifásica do *mfERG* mostrando Tempo Implícito (1) e Amplitude (2) (Hood et al 2003).

Os *mfERG* podem ser de primeira ordem, ou de ordens superiores. Resposta de primeira ordem é a média da resposta obtida de uma área definida da retina, correspondente à projeção de um dado hexágono, não afetada por áreas ao redor. A resposta de segunda ordem é calculada levando em consideração se o hexágono no estado iluminado (ON) foi precedido da apresentação do mesmo hexágono no estado ON ou no estado apagado (OFF). Portanto essa análise leva em conta a interação temporal entre os flashes (Oyamada et al 2007) - as respostas de segunda ordem são dependentes dos estímulos precedentes (Hood, 2000). A análise da amplitude e da latência possibilita a avaliação da função das múltiplas áreas da retina no caso do *mfERG*. A figura 8 representa a variação topográfica e a qualidade do registro de um participante do grupo controle.

Figura 8. Representação de ondas bifásicas para os registros com estimulação de 103 hexágonos.

A figura 9 representa o mapa de densidade de respostas de um paciente do grupo controle. O pico central representa a resposta da área foveal, e a região com baixa resposta representa o nervo óptico. As amplitudes podem ser medidas com valores absolutos ou através as densidades de respostas (amplitude absoluta/área de resposta, em nVgrau²) (Barboni 2007).

Figura 9. Exemplo de mapa de respostas em 3D de sujeito saudável. O pico central representa a área foveal e a região com baixa densidade o nervo óptico.

1.4 Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos que apresentam níveis elevados de glicose sanguínea devido à produção inadequada da insulina pelas células β do pâncreas e/ou problemas na ação intracelular da insulina.

O DM é um dos maiores problemas mundiais tanto em número de pessoas afetadas, incapacitação física e mortalidade prematura, além dos custos envolvidos com seu tratamento (Silva e Lima, 2002). Estudo recente, Atlas - IDF (*International Diabetes Federation* (2011) revelou que aproximadamente 366 milhões de pessoas são portadoras da doença com projeção de atingir 552 milhões em 2030. Segundo o mesmo estudo o número total de mortes atribuída o DM foi de 4,6 milhões de pessoas com idade entre 20-79 anos durante este ano.

Estima-se que na população brasileira mais de 12,4 milhões de pessoas são portadoras de DM podendo ultrapassar 19,6 milhões até 2030 (IDF, 2011). A urbanização dos países em desenvolvimento está associada a um estilo de vida mais sedentário levando assim, ao aumento na prevalência do DM (Ramachandra et al., 1999).

Embora haja diversos tipos e formas de se classificar a DM, ela tem sido classificada em duas formas principais: Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2. Neste estudo abordaremos somente a DM tipo 1.

O diabetes Mellitus tipo 1 é também conhecida como insulino – dependente e tem sua manifestação precoce, acomete principalmente crianças e jovens adultos e é o tipo menos comum, corresponde de 5% a 10% dos casos detectados. Ela é causada por uma reação auto-imune, na qual o sistema de defesa do corpo ataca as células β que produzem insulina (American Diabetes Association, ADA, 2009). Fatores genéticos juntamente com estilo de vida, estão relacionados com o desenvolvimento de DM1.

1.4.1 Complicações na Diabetes

As complicações da DM são divididas em dois grupos: microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascular (doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (Aroca - Romero et al., 2008).

A retinopatia diabética é considerada uma das mais importantes e lesivas complicações da DM (Fong et al., 2004, Rodrigues et al., 2010, Sharma et al., 2005; Morello, 2007). Ela é caracterizada pela lesão dos capilares retinianos que levam a hipóxia, além de hemorragia retiniana e vítrea na fase avançada. É classificada em Retinopatia Diabética não proliferativa (RDNP), que é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular e oclusão capilar da retina, e em Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) que é a fase mais avançada da doença e é caracterizada por neovascularização na retina. Os neovasos quando rompidos, podem levar a perda da visão (Fong et al., 2004). A figura 10 mostra a retinografia de uma retina saudável e com retinopatia diabética.

Figura 10. Retinografia de uma retina normal (esquerda) e de uma retina com retinopatia diabética (direita). (Acessado de <http://www.flickr.com/photos/clinicadyto/5680028735/> <http://www.institutoderetina.com.br/doencas.asp?id=11&l=doencas>).

A retinopatia diabética é uma das maiores causa de perda de visão entre adultos de 20 a 74 anos de idade, e estima-se que seja responsável por 4,8% dos 3,7 milhões de casos de cegueira no mundo (WHO, 2005).

No *Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy* (WESDR), 3,6% dos pacientes com DM tipo 1 foram considerados cegos e 86% dessa deficiência foi atribuída à retinopatia diabética (Fong et al., 2004).

A incidência de retinopatia diabética é diretamente proporcional ao tempo da doença (Romero-Eroca et al., 2008). Na DM tipo 1, a incidência de algum tipo de retinopatia é de 8% em 3 anos de diagnóstico da doença, de 25% em 5 anos, 60% em 10 anos e 80% em 15 anos e 100% em 20 anos de diagnóstico da doença (WESDR).

A qualidade de vida dos pacientes com retinopatia diabética é gravemente afetada devido à perda da habilidade de realizar tarefas específicas, decorrente da baixa ou ausência de visão, e pelos diversos aspectos emocionais envolvidos (Sharma et al., 2005). A fotocoagulação retiniana com laser ainda é o tratamento de escolha para a retinopatia, embora novas técnicas tem sido empregadas para o controle da retinopatia diabética, como é o caso do tratamento intravítreo do Anti-Fator de Crescimento Endotelial (*VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor*), que é o principal responsável pelo processo angiogênico encontrado na retina desses pacientes (Tremolada et al., 2012). No entanto, os resultados visuais e anatômicos são limitados caso não haja controle glicêmico adequado.

1.4.2 Visão de cores, sensibilidade ao contraste, mfERG e DM 1

A deficiência na visão de cores decorrente das complicações da DM, tem sido relatada em diversos estudos. Em um estudo realizado por Fong et al. (1999), foi investigada a capacidade de discriminar cores (Farnsworth – Munsell 100-Hue test) de 2701 participantes do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, (ETDRS), e os autores observaram que aproximadamente 50% dos participantes apresentaram deficiência na discriminação de cores.

Hardy et al. (1992) investigaram a capacidade de discriminar cores em 38 pacientes com DM tipo 1 sem retinopatia pelo teste Farnsworth – Munsell 100-Hue test. Os resultados indicaram que os diabéticos tinham deficiência na discriminação de cores, sugerindo que esse resultado não é devido somente às alterações vasculares, mas sim excesso de glicose sangüínea. Diversos estudos também indicaram deficiência na discriminação de cores, tanto em pacientes com DM tipo 1 (Fong et al., 1999; Kurtenbach, 1994; Verroti et al.,1995) quanto em pacientes com DM tipo 2 (Banford et al., 1994; Feitosa, 2005; Feitosa, 2010; Fong et al.,1999; Gualtieri, 2004 - 2008; Ismael e Whitaker,1998;). O quadro 1 a seguir mostra detalhes dos trabalhos que analisaram o déficit de visão cores em pacientes com DM.

Quadro 1. Resumo dos trabalhos relacionados com visão de cores.

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	Retinopatia Diabética	Testes	Resultados
Feitosa-Santana et al.	2010	31	2	Sem	D-15d/CCT	Difusa/Tritan
Gualtieri	2008	67	2	Com e Sem	CCT	Difusa/Tritan
Gualtieri	2004	40	2	Sem	CCT	Difusa
Barton et al.	2004	2701	1 e 2	Com	FM-100	Tritan/Difusa
Ong et al.	2003	510	1 e 2	Com e Sem	TCT	Tritan
Fong et al.	1999	2701	1 e 2	Com e Sem	FM -100	Tritan
Kurtenbach et al	1994	20	1	Com e Sem	FM - 100	Difusa

A diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância também tem sido associada a DM. Georgakopoulos et al. (2011) avaliaram a discriminação de contraste em 60 pacientes com Diabetes tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética pelo teste CSV-1000 em quatro frequências espaciais (3, 6, 12, 18). Os autores observaram uma redução da sensibilidade ao contraste em todas as frequências espaciais nos pacientes com DM 1 comparada ao grupo controle, indicando segundo os autores, uma disfunção na retina, nas vias visuais ou em ambas.

Gualtieri (2004) avaliou a discriminação de contraste de 40 pacientes com DM tipo 2 sem sinais de retinopatia. Os resultados mostraram que em média, a sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o estímulo acromático nos pacientes com DM foi duas vezes menor comparada à do grupo controle. Outros

estudos também encontraram déficit na sensibilidade ao contraste espacial de luminância (Krásný et al., 2006; Dosso et al., 1996; Ghafour et al., 1982; Leo MAS et al., 1992; Sala et al., 1985; Sokol et al., 1985).

O quadro 2 seguir mostra detalhes dos trabalhos que analisaram o déficit da sensibilidade ao contraste em pacientes com DM.

Quadro 2. Resumo dos trabalhos relacionados com medida da função de sensibilidade ao contraste espacial.

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	RetinopatiaDiabética	Testes	Resultados
Georgakopoulos et al.	2011	60	1	Sem	CSV-1000 (3,6,12,18cpg)	Redução todas
Krasny et al.	2007	121	1	Com nPro	CSV-1000 (3,6,12,18 cpg)	Redução 6,12,18 cpg
Liska et al.	1999	48	1	Sem	VCTS 6500	Redução todas
Verroti et al.	1998	60	1	Com e Sem	CSV-1000 (3,6,12,18 cpg)	Redução todas
Dosso et al.	1996	30	2	Sem	Grades estacionárias (6,17,27 cpg)	Redução todas

A eletroretinografia multifocal (*mfERG*) é uma técnica de registro dos potenciais elétricos locais originários de múltiplas áreas da retina em resposta à estimulação luminosa (Marmor et al., 2003). O *mfERG* tem sido muito empregado como método de diagnóstico de algumas doenças e estudos sobre a DM (Bearse Jr et al., 2006; Klemp et al., 2005; Onuzu e Yamamoto, 2003; Scholl e Zrenner, 2000; Tyrberg et al., 2005; Tyrberg et al., 2008; Tzekov e Arden, 1999; Xu et al., 2006).

A alteração do *mf*ERG mais associada a danos funcionais em pacientes com DM é a alteração de latência, devido às possíveis modificações vasculares da retina. Em um estudo realizado por, Tyrberg et al., (2005) em que 31 pacientes com DM tipo 1 foram submetidos ao *mf*ERG; os resultados mostraram um aumento na latência do componente de 2ª ordem do *mf*ERG comparado ao grupo controle. Diversas alterações na presença de DM também tem sido relatadas em outros estudos (Bearse Jr et al., 2006; Juen e Kieselback, 1990; Kurtenbach et al., 2000, Lakhani et al., 2010; Onuzu et al. 2003; Palmowski et al., 1997; Scholl e Zrenner, 2000; Xu et al., 2006).

O quadro 3 seguir mostra detalhes dos trabalhos que analisaram respostas eletrofisiológicas em pacientes com DM.

Quadro 3. Resumo dos trabalhos relacionados com *mf*ERG

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	RetinopatiaDiabética	Testes	Resultados
Gualtieri	2008	31	2	Com	<i>mf</i> ERG (VERIS)	Aumento latência e diminuição amplitude
		36		Sem	1º	
Tyrberg et al.	2005	31	1	Com e sem	1º e 2º	Atraso T. Implícito (com) 2º Aumento Amplitude 1º
Han et al..	2004	22	1	Com e Sem	<i>mf</i> ERG(VERIS) 1º	Atraso T. Implícito
Onuzu et al.	2003	61	2	Com	MfERG (VERIS) 1º	Diminuição amplitude atraso T. implícito P1, OPs
Kurtenbach	2000	12	1	Sem	<i>mf</i> ERG (VERIS)	Atraso T. Implícito

					1º e 2º m-Ops	
Palmowski	1997	16	1 e 2	Com e Sem	mfERG (VERIS)	Redução amplitude 1º e 2º Atraso T. Implícito 1º
					1º e 2º	SRD –Amplitude 2º

Em síntese, a literatura revisada mostra perdas na visão de cores, sensibilidade ao contraste e alterações no eletrorretinograma (*mfErg*) em pacientes com DM tipo 1 e 2. Há um corpo de conhecimento solidamente estabelecido para sustentar o presente estudo, mas faltam informação específicas sobre como esses aspectos afetam pacientes com DM tipo 1 sem retinopatia detectável oftalmoscopicamente. Portanto, o presente estudo pretende contribuir com dados para amenizar estas lacunas da literatura, tendo em vista que grande parte dos estudos relatados não analisaram funções psicofísicas e eletrofisiológicas de forma combinada.

2. Justificativa e relevância do tema

(i) O grande número de pessoas com disfunções visuais devido as complicações da DM tipo 1.

(ii) A ausência de estudos que avaliem a visão de cores, sensibilidade ao contraste e métodos eletrofisiológicos associados à DM tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética no mesmo estudo.

(iii) A utilização de instrumentos de medida novos como é o caso do Cambridge Colour Test (CCT) e da eletrorretinografia multifocal.

3. Objetivos

O presente estudo objetiva verificar em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética se a visão de cores e a sensibilidade ao contrastes estão deficientes e se existem alterações no *mf*ERG desses pacientes.

Os objetivos específicos são:

- Avaliar a discriminação cromática através do Cambridge Color Test (CCT);
- Avaliar a sensibilidade ao contraste espacial acromático de luminância;
- Estudar o padrão das respostas eletrofisiológicas na retina desses pacientes através do eletrorretinograma multifocal (*mf*ERG).

4. Métodos

4.1 Participantes

Vinte pacientes (14 mulheres, 6 homens) com DM tipo 1 participaram voluntariamente do estudo, com média de idade de 28,20 anos ($DP = 7,12$). Outros vinte pacientes voluntários (12 mulheres, 8 homens) integraram o grupo controle, com média de idade de 28,29 anos ($DP = 5,03$). Nas tabelas 4 e 5 estão os dados da amostra deste trabalho.

Os pacientes do grupo experimental foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: acuidade visual melhor ou igual a 20/20, segundo a tabela de ETDRS, com a melhor correção óptica para erros refrativos; ausência de opacidade dos meios oculares que comprometam bom desempenho das funções visuais e ausência de tratamentos retinianos anteriores, como fotocoagulação retiniana com laser e ausência de retinopatia diabética detectada clinicamente. Foram critérios de exclusão: glaucoma, cirurgia intra-ocular, ou qualquer tipo de doença. Para o grupo controle, foram incluídos pacientes sem diabetes e sem doença ocular. A escolha do olho testado foi feita de forma randômica.

Tabela 1. Descrição do grupo de pacientes com DM segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, tempo de diabetes e olho examinado. *M=Masculino, F=Feminino, OD= Olho direito, OE=Olho esquerdo, na=não avaliado.*

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual (logMAR)	Tempo diabetes (anos)	Olho examinado	Glicemia dia teste (mg/dl)	Hba (%)
AC	M	20	0	7	OD	216	na
AT	F	30	0	27	OE	315	na
CP	F	20	0	5	OE	170	na
CN	F	30	0	10	OE	184	6,3
EC	F	40	0	28	OD	121	Na
EM	F	29	0	9	OD	553	Na
ES	M	21	0	10	OE	349	Na
PM	F	25	0	9	OD	248	Na
SF	M	35	0	3	OE	96	Na
VC	F	20	0	16	OD	298	9
AP	F	24	0	12	OE	230	Na
BH	M	20	0	9	OE	145	Na
PP	F	40	0	28	OD	230	Na
LC	F	26	0	20	OE	217	7,4
DR	M	32	0	12	OD	124	7,2
FM	M	38	0	30	OE	205	6,9
KN	F	24	0	7	OD	90	7,7
CO	F	39	0	21	OD	219	Na
AB	F	28	0	10	OE	160	Na
CS	F	40	0	11	OE	157	7,6

Tabela 2. Descrição do grupo controle segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado. *M=Masculino, F=Feminino, OD=Olho direito, OE=Olho esquerdo.*

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual (logMAR)	Olho examinado
AC	F	26	0	OD
CM	F	30	0	OE
JP	F	35	0	OD
ML	F	28	0	OE
MC	M	36	0	OE
LH	M	23	0	OD
HM	M	31	0	OE
RF	M	23	0	OD
VG	F	26	0	OE
TC	M	26	0	OE
EZ	F	34	0	OD
JN	F	28	0	OE
VF	F	28	0	OE
DB	F	29	0	OD
NA	M	24	0	OE
JO	F	21	0	OD
FS	M	31	0	OD
GP	M	22	0	OE
EJ	F	30	0	OD
CS	F	23	0	OD

4.2 Equipamentos

Para a avaliação de discriminação de visão de cores foi utilizado o Cambridge Colour Test Versão 2.0, que é um teste computadorizado que avalia a capacidade discriminativa de cores através de estímulos pseudoisocromáticos (adaptação do “C” de Landolt com um *gap* de 1,25 graus de ângulo visual) (Figura 11). O CCT contém dois delineamentos de avaliação de cores, o *Trivector* (mais rápido), que mede limiares protan, deutan e tritan independentemente, e o *Teste de elipses* (mais longo), que gera elipses de MacAdam (Ventura et al., 2003; Moura et al., 2008).

Figura 11. A) Exemplo de estímulo do Cambridge Colour Test. B) Controle remoto modelo CT6.

Para a avaliação da sensibilidade ao contraste foi utilizado o software Metropsis (Cambridge Research Systems), através do método psicofísico de escada para grades senoidais verticais (ver figura 12) em sete frequências espaciais (0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 cpg) apresentadas monocularmente. O CCT e o Metropsis foram utilizados pelo sistema Cambridge Research Systems (CRS), em um micro-computador Dell com monitor Sony FD Trinitron (GDM-F500T9) com tela de 19 polegadas e resolução de 1280x1024 pixels.

Figura 12. Grades senoidais verticais em diferentes frequências (Baixa, Média e Alto).

A avaliação das respostas eletrofisiológicas da retina, foi feita através do eletrorretinograma multifocal - Visual Evoked Response Imaging System (VERIS) (EDI. San Mateo, CA). O estímulo foi uma matriz de 103 elementos com área de total 50° , luminância máxima de 200cd/m^2 e mínima de 1cd/m^2 . Ver figura 13.

Figura 13: Estímulo utilizado durante o teste *mfERG*. Fonte: www.cephalon.dk

4.3 Procedimentos experimentais

Após a anamnese todos os pacientes foram encaminhados para a avaliação oftalmológica (medida da acuidade visual, pressão intra-ocular, refração, biomicroscopia na lâmpada de fenda e mapeamento da retina) realizada no Instituto de Psicologia pela Dr^a Ana Laura Moura e pelo Dr^o Francisco Max Damico.

No CCT foram realizados experimentos com o delineamento *Trivector* (que mede limiares de discriminação nos eixos protan, deutan e tritan) e com o Teste das *Elipses* (que gera uma elipse de McAdam). O teste ocorreu em uma sala escura, monocularmente e a três metros do monitor. A tarefa do participante foi identificar a orientação do “C” de Landolt por meio de um controle remoto modelo CT6 (Figura 11) em um método psicofísico de escada. A cromaticidade do “C” se aproximou da cromaticidade do fundo a cada resposta correta e se afastou a cada resposta errada (ou omissão de resposta). A escada foi concluída após ocorrerem seis reversões e o valor de limiar foi computado como a média dos valores apresentados nessas reversões.

Na avaliação de sensibilidade ao contraste, o participante teve que identificar uma grade senoidal em um fundo isoluminante, respondendo em um controle remoto (modelo CB6) se o estímulo estava à direita ou à esquerda. Neste experimento foi utilizado o método psicofísico de escada, no qual os estímulos são apresentados em ordem sequencial e para cada reversão de contraste é computado um valor de limiar. Em seguida iniciam-se outras séries até chegar a mais uma reversão. O experimento terminou após o registro de oito reversões para cada frequência espacial que encerrou a determinação do limiar, computado através da média das oito reversões.

Para o registro do eletrorretinograma multifocal (*mfERG*), o paciente passou pelos seguintes procedimentos: dilatação da pupila com colírio de tropicamida 1, anestesia da córnea com colírio de hidrocloreto de proparacaína 0,5% e colocação da lente de contato Burian-Allen (Hansen Laboratories, Iowa City, USA). A figura 14 mostra a lente de contato colocada e o eletrodo referência. Estes procedimentos foram realizados por uma profissional habilitada (tecnólogo oftálmico ou médico). Após estes procedimentos o paciente foi encaminhado para o monitor de estimulação para o registro dos potenciais elétricos.

Figura 14. Posicionamento da lente de contato Burian-Allen e eletrodo referência em um paciente do grupo controle.

4.4 Análise dos resultados

Os dados originais coletados foram armazenados em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel 2007) e as análises estatísticas foram realizadas no Software SPSS (SPSS Inc. versão 19).

Os parâmetros considerados em cada teste foram:

- ✓ **Sensibilidade ao Contraste:** Limiares de discriminação para diferentes frequências espaciais (02; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20). Total de 7 valores para cada sujeito;
- ✓ **Visão de cores:** Limiares protan, deutan, tritan e área da elipse. Total 4 valores para cada sujeito;
- ✓ **mfERG:** Amplitude e Tempo Implícito de N1, P1, N2 medidos em diferentes anéis de excentricidade (0°; 5°; 10°; 15°; 20°; 25°) para os registros de primeira ordem. Total 36 valores para cada sujeito (Figura 15 e 16).

Figura 15. Onda bifásica do registro de primeira ordem do mfERG. (1) Tempo Implícito, (2) Amplitude (Hood et al 2003).

Figura 16. Diagrama da retina mostrando os anéis analisados. Os resultados são representados pela média das respostas de cada onda dentro dos diferentes anéis. A região foveal é representada pela porção central e os anéis correspondem as diferentes excentricidades.

Os resultados de todas as variáveis foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para investigar o efeito principal de grupo. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 0,05.

Os resultados dos pacientes foram classificados em “normal” ou “alterado” a partir do teste de intervalo de confiança de 95% ($\pm$ duas vezes DP).

5. Resultados

Os dados apresentados a seguir referem-se à média e desvio padrão dos resultados dos testes de visão de cores, sensibilidade ao contraste e *mERG* obtidos de 20 pacientes do grupo DM e 20 pacientes do grupo controle. Dados brutos em anexo.

No CCT, no protocolo *Trivector*, o grupo DM apresentou valores significativamente maiores comparado ao grupo Controle nos eixos Protan, $F(1,40) = 5,384$; $p=0,026$; Deutan, $F(1,40) = 6,90$; $p = 0,012$, Tritan, $F(1,40) = 14,30$; $p = 0,001$. Ver figura 17.

Figura 17. Valores de limiar (em unidade $u'v' \cdot 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan, tritan. As barras verticais representam o desvio padrão da média para cada grupo. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

Ainda no CCT, mas agora no protocolo das elipses, o grupo DM apresentou área da elipse maior comparada ao grupo controle, o que demonstra uma pior discriminação das cores dentro da elipse $F(1,40) = 11,665$ $p = 0,002$. Ver figura 18.

Figura 18. Elipse de discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média do grupo DM (A) e grupo controle (B). As cores dentro da elipse são as que não foram discriminadas em relação ao fundo de referência. Quanto maior a elipse, pior a discriminação.

A sensibilidade ao contraste do grupo DM comparada ao grupo controle mostrou-se reduzida, com diferença estatisticamente significativa, nas frequências espaciais 0,2 cp/g ($F(1,40) = 4,67$; $p=0,037$; e 5 cp/g ($F(1,40) = 6,08$; $p=0,004$). Ver figura 19.

Figura 19: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos DM e controle, em função de frequência espacial. As barras verticais representam o desvio padrão das médias e os asteriscos indicam as frequências em que houve diferenças.

No *mfERG*, o grupo DM apresentou valores significativamente maiores comparado ao grupo controle em 0° ($F(1,40) = 5,178$; $p=0,03$) para o tempo implícito de N1 e em 5° $F(1,40) = 4,15$; $p=0,04$ para o tempo implícito de N2 e amplitudes significativamente reduzidas em 20° $F(1,40) = 4,40$; $p=0,04$ e 25° ($F(1,40) = 5,42$; $p=0,02$) de N2. Nas figuras de 20 a 25 estão apresentadas as médias e os valores individuais dos registros do kernel de 1º ordem de cada grupo.

Figura 20. Tempo implícito do componente N1 do *mf*ERG em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Figura 21. Tempo implícito do componente P1 do *mfERG* em função da excentricidade.

Média dos grupos (A), valores individuais (B).

*mf*ERG/N2

Figura 22. Tempo implícito do componente N2 do *mf*ERG em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

mfERG/N1

A **B**

Figura 23. Amplitude do componente N1 do mfERG em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

*mf*ERG/P1

A

B

Excentricidade

Figura 24. Amplitude do componente P1 do mfERG em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B)

Figura 25. Amplitude do componente N2 do *mf*ERG em função da excentricidade. Média dos grupos (A), valores individuais (B).

Dos 20 pacientes avaliados, nenhum sujeito apresentou alteração nos 3 testes. Três pacientes (15%) apresentaram resultados normais, 9 pacientes (45%) tiveram apenas 1 dos testes alterados e 8 pacientes (40%) apresentaram alteração em dois testes (Tabela 12).

Tabela 13. Tabela descritiva dos resultados dos pacientes

Sujeito	Cores	Contraste	<i>mf</i> ERG
AC	alterado	normal	normal
AT	alterado	normal	normal
CP	alterado	normal	normal
CN	alterado	normal	alterado
EC	alterado	normal	normal
EM	normal	normal	normal
ES	alterado	normal	normal
PM	alterado	alterado	normal
SF	alterado	alterado	normal
VC	normal	alterado	alterado
AP	alterado	normal	normal
BH	alterado	normal	alterado
PP	normal	alterado	normal
LC	normal	normal	normal
DR	alterado	normal	alterado
FM	alterado	normal	alterado
KN	alterado	normal	alterado
CO	normal	alterado	normal
AB	normal	normal	normal
CS	alterado	normal	normal

6. Discussão

Nos testes realizados observamos através de análise estatística valores alterados no grupo DM comparados ao grupo Controle para parte dos testes psicofísicos realizados. Estes resultados correspondem a um grupo de 20 sujeitos com DM e 20 sujeitos controles. No CCT Trivector a discriminação cromática em todos os eixos do grupo DM foi reduzida, com perdas maiores no eixo tritan comparada ao grupo controle. No protocolo das elipses do CCT o desempenho médio do grupo DM comparado ao do grupo controle mostrou-se diferente, com perdas de discriminação aparentemente difusa.

Alterações de discriminação de cores já foram descritas anteriormente em pacientes diabéticos: alguns trabalhos sobre discriminação cromática em diabéticos também encontraram perdas difusas tanto em pacientes com DM tipo 2 (Feitosa-Santana et al., 2010; Gualtieri, 2008, Gualtieri, 2004, quanto em pacientes com DM tipo 1, Giusti, 2001; Lombrail et al., 1984).

Entretanto grande parte dos estudos encontraram perdas no eixo tritan, (Ayed et al., 1990; Barton et al., 2004; Fong et al., 1999; Ismael e Whitaker, 1988; Kurtenbach et al., 1994; Ong et al., 2003; Rockett et al., 1987; Roy et al., 1986; Tregear et al., 1997), embora trabalho de Kurtenbach et al., 1999 tenha encontrado sensibilidade normal dos cones S em pacientes com DM 1 comparado a controles.

Existe um grande questionamento se a origem da perda de discriminação ocorre no nível pré-receptoral, rezeptoral ou pós-receptoral. A hipótese pré – rezeptoral diz respeito ao possível amarelamento do cristalino nos pacientes com Diabete Mellitus. Lutze e Bresnick (1991) investigaram a transmissão de comprimento de ondas curtas em lentes de pacientes com DM 1 e de controles em diferentes idades. Os pacientes com DM apresentaram transmissão reduzida comparada ao grupo controle da mesma idade, tendo resultados semelhantes aos

controles de sessenta anos de idade. Segundo os autores, os elevados níveis de glicose sanguínea podem ter acelerado a glicosilação das proteínas das lentes acarretando o amarelamento. Entretanto Terasaki et al. (1996), através de teste de pontos luminosos em um fundo amarelado, concluíram que a perda de sensibilidade no eixo tritan não pode ser causada por mudanças pré – receptorais. Afirmação feita também por Gualtieri (2004) após encontrar perdas no eixo vermelho/verde, concluindo que essas perdas não são devido ao amarelamento do cristalino.

A hipótese receptoral atribui a perda de discriminação cromática a uma diminuição na densidade ou anormalidade na transdução dos cones S. Cho et al 2000, em um estudo histológico *post- mortem* avaliaram a densidade dos cones S em pacientes com DM. Os resultados mostraram uma diminuição de 21% na densidade dos cones S em relação aos cones L-M, quando comparados aos controles. Os autores concluíram que a morte dos cones S pode contribuir para o déficit na visão de cores no eixo tritan de pacientes com DM. Holopigian et al. (1999), através de testes eletrofisiológicos também encontraram deficiência no nível receptoral principalmente na sensibilidade dos cones S em pacientes com DM, o que, segundo os autores, se deve a uma anormalidade no processo de transdução dessas células. Outros estudos também reportaram disfunção nos fotorreceptores de pacientes com DM (Elsner et al., 1997 ; Bresnick e Palta 1987).

Na hipótese pós–receptoral o distúrbio estaria na camada interna da retina. As evidências para a confirmação dessa hipótese partem de estudos eletrofisiológicos que encontraram redução de amplitude (Onozu et al., 2003 ; Shimada et al., 2001) e aumento de latência (Kurtenbach et al., 2000, Bronson-Castain et al., 2012), em pacientes com diabetes tipo 1. As origens das anormalidades elétricas da retina não são totalmente conhecidas, mas acredita – se

que possam estar relacionadas com atividades sinápticas das células amácrinas, bipolares e ganglionares (Wachtmeister, 1998). Estudos histológicos, polimetria a laser e OCT tem demonstrado uma diminuição das células ganglionares em pacientes com DM (Kerrigan et al 1997; Oshitari et al, 2008; Dijk al., 2010), a apoptose dessas células pode ocorrer antes das mudanças morfológicas indicativas de retinopatia diabética (Timothy e Barber, 2008), o que explicaria a existência de alterações funcionais em pacientes com DM sem sinais clínicos de retinopatia diabética

Na medida da função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância os pacientes do grupo DM apresentaram pior desempenho nas frequências espaciais 0,2 e 5 cpg comparados ao grupo Controle. Este achado está em conformidade com outros estudos que também encontraram déficit difuso de sensibilidade ao contraste espacial de luminância (Georgakopoulos et al. 2011, Dosso et al. 1996, Ghafour et al. 1982; Krasny et al. 2007; Leo MAS et al. 1992; Liska e Dostálek, 1999; Liska 1999; Sala et al. 1985; Urban et al. 1999) embora Sokol (1985) tenha encontrado sensibilidade ao contraste dentro da normalidade em pacientes com DM tipo 1. O déficit da sensibilidade ao contraste pode estar relacionado a um comprometimento retiniano, a comprometimentos das vias visuais ou em ambos.

Nossos resultados demonstraram significância estatística apenas nos parâmetros Amplitude (componente N1, em 20° e 25°) e Tempo Implícito (Componentes N1, em 0° e N2 em 5°) do *mfERG*. Entretanto diversos trabalhos feitos em pacientes com retinopatia demonstraram alterações do *mfERG* na presença de DM 1 (Onuzu et al. 2003; Xu et al. 2006). Trabalhos realizados em pacientes DM 1 com e sem retinopatia também encontraram alterações (Palmowski et al. 1997, Kurtenbach et al., 2000) assim como em pacientes DM 1 sem retinopatia

(Bearse Jr et al., 2006). Gualtieri (2008) em estudo com DM 2 também encontrou alterações nos parâmetros do *mERG*, com aumento de latência e redução de amplitude em pacientes com e sem retinopatia comparados ao grupo controle.

A hipóxia na retina de pacientes com DM tem sido apontada como a principal causa de redução das funções visuais antes mesmo do desenvolvimento da retinopatia diabética (Arden, 2001, Arden, 2011; McColm et al., 2004).

A hiperglicemia constante à qual esses pacientes estão expostos pode ser o responsável por disfunções nas células endoteliais, levando a uma vasoconstrição acentuada o que acarreta diminuição do fluxo sanguíneo retiniano, como demonstrado em estudo de Bursell et al. (1996). Neste estudo pacientes com DM sem retinopatia apresentaram fluxo sanguíneo retiniano 32% menor que o do grupo controle. Essa diminuição do fluxo sanguíneo pode reduzir os nutrientes e expor a retina a um nível crônico de hipóxia (Clemont e Bursell, 2007).

Em um estudo de 1997, Dean et al. mostraram haver reversibilidade na perda de visão de cores em pacientes com Diabetes tipo 1 com e sem retinopatia diabética após a inalação de oxigênio (100%) administrado por 5 minutos antes das medidas de visão de cores. Não foram encontradas diferenças no grupo controle após a inalação. Os autores acreditam que este estudo tenha fornecido evidências de que a redução da oxigenação retiniana seja a causa do déficit de visão de cores e outros problemas funcionais na visão desses pacientes.

Os efeitos da hipóxia também têm sido estudados em diferentes altitudes. Alguns autores têm encontrado perdas generalizadas na discriminação cromática sob essas condições (Vingrys e Garner, 1987; Hovis, Milburn, e Nesthus, 2012), mas estas são normalizadas após o retorno a baixas altitudes (Willmann et al., 2010).

Nossos resultados reforçam a hipótese que as perdas funcionais encontradas sejam de origem pós – receptor al desencadeada possivelmente pelos efeitos do processo de hipóxia. A alteração na discriminação de cores de forma difusa e a não detecção de perdas nas frequências altas encontradas nos testes excluem as hipóteses pré – receptor al e pós - receptor al. No teste de visão de cores se as perdas ocorressem a nível pré - receptor al e receptor al o déficit não seria difuso e sim, concentrado no eixo tritan, como defendem as hipóteses. Esses resultados são reforçados pelos achados na sensibilidade ao contraste, em que não foram encontrados déficits nas frequências altas que poderiam ser afetadas se o problema ocorresse a nível pré – receptor al devido a função de transferência óptica ou se o problema ocorresse a nível receptor al devido a ligação anatômica entre Receptor – Bipolar – Ganglionar.

Em síntese, o grupo de pacientes com diabetes tipo 1 estudado, apresenta perdas comportamentais e eletrofisiológicas de função visual, mesmo na ausência de retinopatia, Estes achados estão de acordo com resultados da literatura obtidos com outros testes.

7. Conclusões

O presente estudo objetivou verificar em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética se a visão de cores e a sensibilidade ao contraste espacial de luminâncias estão deficientes e se existem alterações no *mfERG* desses pacientes.

De acordo com os objetivos propostos, as conclusões foram:

- ✓ Os pacientes com DM tipo 1 apresentaram perdas na discriminação cromática, sensibilidade ao contraste espacial de luminância e atividade elétrica da retina;
- ✓ O prejuízo na visão de cores foi difuso, com maior perda no eixo tritan;
- ✓ A redução na sensibilidade ao contraste espacial de luminância ao contraste ocorreu nas frequências baixas e médias, não afetando a acuidade visual;
- ✓ Alteração na função da retina medida pelo *mfERG* mostrou aumento de tempo implícito e diminuição de amplitude para alguns anéis analisados.

8. Referências

American Diabetes Association. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/>>. Acesso em: 28 de Abril 2009.

Arden, G. B. (2001) The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa Implications for pathophysiology and possible treatment *Br J Ophthalmol* ,85,366-370.

Arden, G.B; Sivaprasad, S.(2011). Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 7, 291-304.

Atlas - IDF (International Diabetes Federation -2011).Disponível em <http://www.idf.org/diabetesatlas/news>.Acesso 20 de de abril 2011).

Alpern M. (1971).Rhodopsin kinetics in the human eye. *J. Physiol.*;217:447-471.

Aroca-Romero, P.; Ferández-Balart, J.; Bernaldiz-Baget, M.; Martinez-Salcedo, I.; Méndez-Marín, I.; Salvat-Serra, M.; Buil-Calvo, J.A.(2008). Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *Journal diabetes and its Complications*.

Ayed, S.; Jeddi, A.;Kallal, Z.(1990).Diabetes and color vision disorder detected by the Farnsworth 100 Hue test Diabetic dyschromatopsia. *J Fr Ophtalmol*.13 506-10.

Banford, D.;North, R.V.; Dolben J.;Butler, G.; Owens, D.R.(1994). Longitudinal-study of visual functions in young insulin-dependent diabetics.*Ophthalmic and Physiological optics*, 14, 339-346.

Barboni, M. T. S.Estudo eletrofisiológico e psicofísico em indivíduos intoxicados por vapor de mercúrio (2007). Dissertação de mestrado.Instituto de Psicologia.Universidade de São paulo.

Barton, F. B.; Fong, D. S.; Knatterud, G. L. (2004). Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. *American Journal of Ophthalmology*, 138, 119-124.

Bar, M. (1971). Visual objects in context. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5617-629. (2004)

Bear M. F.; Connors, B. W; Paradiso, M. A. (2008).Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso.Artmed: Porto Alegre. Pg 333-336.

Bearse Jr, M. A.; Adams, A. M.; Han, Y.; Schneck, M.E.; Ng, J.; Bronson-Castain, K.; Barez, S.(2006). A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Progress in Retianl and Eye Research*, 25, 425-448.

Berezovsky, A., Pereira, J. M.; Sacai, P. Y; Watanabe, S. E. S; Salomao, S. R. (2005). Physiological loss of retinal central function assessed by multifocal electroretinogram. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46.

Bonci, D. M. O. (2011). *Estudo dos pigmentos visuais de macaco-prego (Cebus sp) e darelação entre aspectos psicofísicos e a genéticos da visão de cores em humanos* Tese de Doutorado.Instituto de Psicologia.Universidade de São paulo.

Bresnick, G.H.; Palta, M.(1987). Oscillatory potencial amplitudes relation to severity of diabetic retinopathy. *Archives of Ophathalmology*, 105, 929-933.

Brown, K. T. (1968). The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Reearch.*, 8, 633-677.

Bruni, L.F.; Cruz, A.A.V. (2005). Sentido cromático:tipo de defeito e testes de avaliação. *Arquivos Brasileiros de oftalmologia*, 69, 766-75.

Bursell, S. E. Clermonte A. C.; Kinsley, B. T.; Simonson, D. C.; Aiello, L. M.; Wolpert, H. A. (1996). Retinal Blood Flow change in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *IOVS*, 37, 886-897.

Campbell, F. W., and Maffei, L. (1974). Contrast and spatial frequency. *Scienitifc American*, 221, 106-114.

Clermont, A. e Bursell, S.E.(2007) Retinal Blood Flow in Diabetes. *Microcirculation*, 14:49-61.

Coren, S.; Ward, L.M.; Enns, J.T. (1994). *Sensation and perception*. (pp. 76 -184) Orlando: Harcount Brace & Company.

Cornsweet, T. N. (1970). *Vision perception*. New York: Academic Press

Cho N-C, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. (2000). *Arch Ophthalmol*; 118:1393–1400

Dantas, A. M., Sulzbacher, A., Castanheira-Diniz, A., Mendça, R. F., & Takahashi, W. Y. (2010). *Eletrofisiologia da Visão* Cultura Médica, Rio de Janeiro.

Davies, N.; Morland, A.(2003).Extent of foveal tritanopia in diabetes mellitus. *British Journal of Ophthalmology*, 87, 742-746.

Dean, F.M.; Arden, G.B.; Dornhorst, A.(1997). Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin-dependent diabetic subject.*British Journal of Ophthalmology* 81 27-30.

Di Leo, M.A.; Caputo, S.; Falsini, B.; Porciatti, V.; Minnell, A.; Greco, A.V.; Ghirlanda, G.(1992) Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*, 15, 620-625.

Dosso, A.A.;Bonvin, E.R.;Morel, Y.; Golay, A.; Assal, J.P.;Leuenberger, P.M.(1996). Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234, 300-305.

Dijk, H. W.; Verbraak, F. D.; Kok, P. H.B. et al. (2010). Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type 1 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51, 3660-3665.

Feitosa – Santana, C. (2005). *Reconstrução do espaço de cores de pacientes com discromatopsia adquirida: diabéticos tipo 2 e intoxicados por vapor de mercúrio*. Dissertação de mestrado. Instituto de psicologia, Universidade de São Paulo.

Feitosa-Santana, C.; Paramei, V.; Nishi, M.; Gualtieri, M.; Costa, M.; Ventura, D.F. (2010). Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 30, 717-723.

Fong, D.S.; Barton, F.B.; Bresnick, G.H. (1999) Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report nº15. *American Journal of Ophthalmology*, 128, 612-617.

Fong, D.S.; Aiello, L.; Gardner, T.W.; King, G.L.; Blankenship, G. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27, supplement 1.

Ghahfour, I. M.; Foulds, W. S.; Allan, D.; McClure, E. (1992). Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 66, 492-495.

Georgakopoulos C.D.; Eliopoulou, M.I.; Exarchou A.M.; Tzimis, V.; Pharmakakis, N.M.; Spiliotis, B.E. (2011) Decreased contrast sensitivity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 48, 92-7.

Gegenfurtner, K. R.; Sharpe, L. T. (1999). *Color Vision: From Genes To Perception*, New York: Cambridge.

Gerring, R; Zimbardo, P.G. (2005). *A psicologia e a vida*, Artemed: Porto Alegre.

Giusti, C. (2001). Lanthony 15-Hue Desaturated Test for Screening of Early Color Vision Defects in Uncomplicated Juvenile Diabetes. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 45, 607-611.

Gouras, P. (1970). Electroretinography: Some basic principles. *Investigative Ophthalmology*, 9, 557-569.

Gualieri, M. (2004). *Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabetes melito: avaliação psicofísica e eletrofisiológica*. Dissertação de mestrado. Instituto de Psicologia. Universidade de São paulo.

Gualieri, M. (2008). *Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética*. Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia. Universidade de São paulo.

Hardy, K.J.; Lipton, J.; Scase, M.O.; Foster, D.H.; Scarpello, J.H.B. (1992). detection of color-vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic-patients with angiographically normal retinas. *British Journal of Ophthalmology*, 76, 461-464.

Hennelly, M. L. Barbur, J. L; Edgar, D. F; Woodward, E. G.(1998). The effect of age on the light scattering characteristics of the eye. *Ophthalm. Physiol. Opt.* Vol. 18, 197-203.

Hisatomi, O. Yamamoto, S., Kobayashi, Y., Honkawa, H. & Tokunaga, Y. T. (2002). Evolution of Visual Pigments and Related Molecules. *Journal of Photoscience*, 41-43.

Holopigian, K; Greenstein, V. C; Seiple, W; Hood, D. C, Carr, R. E.(1997). Evidence for Photoreceptor Changes in Patients With Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38, 2355-2365.

Hood D.C., J.G. Odel, C.S. Chen, B.J. Winn (2003): The Multifocal electroretinogram. *Neuro-Ophthalmol*, 23, 225-235.

Hovis, J. K.; Milburn, N. J. e Nesthus, T. E (2012). Hypoxia, color vision deficiencies, and blood oxygen saturation. *JOSA A*; . 29, A268-A274.

Iglésia, M. (200).Tradução de Platão. Mênon. Rio de Janeiro: Ed. PUC-Rio; Loyola.

Ismail, G. M.; Whitaker, D. (1998). Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic andl. Physiological. Optics.*, 18, 3-12.

Juen, S.; Kieselbach, G.F.(1990). Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 108, 372-375.

Kaiser, P. K.; Boynton, R. M. (1996). *Human color vision*. Washington DC: Optical Society of America.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Princípios de Neurociência*. 4ªed. SP: Manole; 2003.

Kim, SH.; Lee, SH.; Bae, JY.; Cho, JH.; Kang, YS.(1998).Electroretinographic evaluation in adult diabetics. *Documenta Ophthalmologica*, 94, 201-213.

Kemple, K.; Sander, B.; Brockhoff, P.; Vaaa, A.; Andersen, H. L. A.; Larsen, M. (2005). The Multifocal ERG in Diabetic Patients without Retinopathy during Euglycemic Clamping. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 46, 2620-2626.

Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD & Pease ME (1997). TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 115, 1031–1035.

Krasny, J.; Andel, M.; Brunnerova, R.; Cihelkova, I.; Dominek, Z.; Lebl, J.; Papadopoulos, K.; Soucek, P.; Treslova, L.(2007).The constnat sensitivity test in early detection of ocular changes in the relation to the type I diabetes mellitus compensation in children, teenagers, and Young adults.*Recent.Pat.Inflamm.Allergy.Drug.Discov*,1, 232-6.

Krásný J, Brunnerová R, Průhová S, Treslová L, Dittertová L, Vosáhlo J, Andel M, Lebl J.(2006). The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in children, teenagers, and young adults with diabetes mellitus type I. *Cesk Slov Oftalmol*,62, 381-94.

Kurtenbach, A.; Neu, A.;Schiefer, Zrenner, E. (1999). Development of brightness batching and color vision deficits in juvenile diabetics.*Vision Research*, 39, 1221-1229.

Kurtenbach, A.; Wagner, U.; Neu, A.;Schiefer, U.;Ranke, M.B.;Zrenner, E. (1994). Brightness matching and color discrimination in young diabetics without retinopathy.*Vision Research*, 34, 115-122.

Kurtenbach, A.; Langrova, H.; Zrenner, E. (2000). Multifocal oscillatory potencial in type 1 diabetes without retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, September. 41, 3234–3241.

Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. (2000). Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 100,99-113

Lakhani, K.;Whight, T.; Abdoell, M. Westall, C.(2010) Multifocal ERG Defects Associated with Insufficient Long-Term Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51, 5297-5303.

Lent, R (2008).Neurociência da mente e do comportamento.Ed.Lab:Rio de Janeiro. Pg.143.

Lutze M, Bresnick GH. (1991). Lenses of diabetic patients 'yellow' at an accelerated rate similar to older normals. *Invest Ophthalmol VisSci*, 32: 194-9.

Leo MAS, M.; Caputo, S.; Falsini, B.;Porciatti,V.; Greco, A.; Ghirlanda,G.(1992). Nonselective Loss of Contrast Sensitivity in Visual System Testing in Early Type I. *Diabetes.Diabetes Care*, 15, 620-625.

Liska, V. Dostálek M. (1999). Are contrast sensitivity functions impaired in insulin dependent diabetics without diabetic retinopathy? *Acta Medica*, 42, 133-8.

Liska, V.(1999). Contrast sensitivity in type I diabetics without symptoms of diabetic retinopathy. *Cesk Slov Oftalmol* , 55,237-45.

Livingstone, M.; Hubel, D. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 4, 309-356.

Lombrail, P.; Cathelineau,G.; Gervais, P.; Thibult, N.(1984). Abnormal color vision and reliable self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 7,318-21.

Lurze, M. e Dresnick, G. H. (1991). Lenses of Diabetic Patients "Yellow" at an Accelerated Rate Similar to Older Normals. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32, 194-197.

Maggil, R.A. (2000). *Aprendizagem motora: conceitos e aplicações*. São Paulo: Edgard Blücher.

McColm JR, Geisen P, Hartnett ME.(2004) VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*, 10, 512–520.

Maund, B(2008). “Color”, *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* Edward N. Zalta (ed.), Disponível em <<http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/color/>> Acesso em 01 de novembro de 2011.

Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kond M, Seeliger MW, Miyake Y. Guidelines for basic Multifocal Electrorretinography (mfERG) (2003). *Doc Ophthalmol.*;106,105-15.

Morello, C.M.(2007). Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *American Journal Health System Pharmacy*,64, supplement 12.

Moura, A.L.A.; Teixeira, R.A.A.; Oiwa, N.N.; Costa, M.F.; Feitosa-Santana, C.; Callegaro, D.; Hamer, R.D. & Ventura, D.F. (2008). Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Visual Neuroscience*, 25, 463–468.

Oliveira, E.F.; Granja, L.A.(2000). Cardiopatia no diabético. *Revista Brasileira de Cardiologia*, 2, 103-115.

Oyamada, M. k; . Dotto, P. F; Abdalla, M.(2007). Fatores técnicos intervenientes na realização do exame de eletrorretinograma multifocal (ERGmf). *Arq Bras Oftalmol*, 70, 713-7

Ong G.L.; Ripley, L.G.;Newsom, R.S.;Casswell, A.G.(2003). Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *Br J Ophthalmol*, 87, 747-52.

Onozu, H.;Yamamoto, S.(2003).Oscillatory potentials of multifocal electroretinogram in diabetic retinopathy. *Documenta ophthalmologica*, 106, 327-332.

Oshitari T, Yamamoto S, Hata N & Roy S (2008). Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 92, 552–556

Palmowski, A.M.; Sutter E.E.; Bearse M.A. Jr. (1997). Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38, 2586–2596.

Ramachandra, A; Snehalatha, G.; Latha, E; Manoharan, M; Vijay, V. (1999).Impacts of urbanization on the lefestyle ando n the pravalence of diabetes in native Asian Indian. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 44, 207-213.

Rockett, M.; Anderle, D.; Bessman, A.N.(1987). Blue-Yellow Vision Deficits in Patients With Diabetes. *Clinical Investigation*, 146, 431-433.

Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. (2010). Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 56, 67-73.

Roglic, G; Unwin, N.(2010). Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Research and Clinical Practice*.87,15-19.

Roy, M. S.; Gunkel, R.D.; Podgor, M.J. (1986). Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 104,225-28.

Rovamo, J.M. Kankaanpää, M. I.; Kukkonen, H.(1999). Modelling spatial contrast sensitivity functions for chromatic and luminance-modulated gratings. *Vision Research*, 39, 2387-2398.

Sala, S.D.; Bertoni, G.; Somazzi, L.; Stubbe, F.; Wilkins, A.J.(1985). Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique. *British Journal of Ophthalmology*, 69, 136-142.

Santos, N.; Simas, M.L.B.(2001). Percepção visual de contraste em humanos: evidências psicofísicas para canais de frequência angular alta. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14, 589-597.

Santos, N.; Simas, M.L.B.(2001b). Função de Sensibilidade ao Contraste: Indicador da Percepção Visual da Forma e da Resolução Espacial. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 2001, 14, 589-597.

Santos, N.; Simas, M.L.Nogueira, R.T. (2003). Processamento Visual da Forma em Idosos: Curvas de Limiar de Contraste para Frequências Angulares e Senoidais. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16, 271-277.

Sharma, S.; Oliver-Fernandez, A.; Liu, W.; Buchholz, P.; Walt, J.(2005). The impact of diabetic retinopathy, *Current Opinion in Ophthalmology*, 16 155-159

Shaw, J.E; Scree, R.A.; Zimmet, P.Z.(2010).Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4-14.

Shimada Y, Li Y, Bearse MA Jr, et al. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. (2001). *Br J Ophthalmol*. 85, 414 – 419.

Schiffman, H. R.(2005).Sensação e Percepção.Rio de Janeiro.Editora:LTD

Schmidt, R.(1992). A. *Aprendizagem e performance motora*: dos princípios à prática. São Paulo: Movimento.

Scholl, H.P.; Zrenner, E. (2000).Electrophysiology in the investigation of acquired da retina disorders.*Survey of Ophthalmology*, 45, 29-47.

Silva, C.A.; Lima, W.C.(2002). Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. *Arq Bras Endocrinol Metab*,46, 550-56.

Sokol,S.; Moskiwitz, A.; Skarf, b.; Evans, R.; Molitch, M.; Senior, B.(1985). Contraste sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Archives of ophthalmology*, 103, 51-54.

Summers, K.; cronin, T.W.;Kennedy,T.(2003).variation in spectral reflectance among populations of dendrobates pumilio, the strawberry poison frog, in the bocas del toro archipelago, Panama.*Journal of Biogeography*, 30, 35-53.

Sutter, E. E. (1991). The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Siam. J. Comput.*, 20, 686-694.

Sutter, E. E. (2000). The interpretation of multifocal binary kernels. *Documenta Ophthalmologica*, 100, 49-75.

Shimada Y, Li Y, Bearse MA, Sutter EE, Fung W. (2001). Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol*. 414–419.

Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. (1996). S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 37, 680–684.

Kern, T.S.; Barber, A. J.(2008). A. Retinal ganglion cells in diabetes. *Journal of Physiology*, 18, 4401-4408.

Tremolada, G; Turco C. D; Lattanzio, R; Maestroni; S; Maestroni, A; Bandello,F; Zerbini, G.(2012). The Role of Angiogenesis in the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy: Impact of Intravitreal Anti-VEGF Treatment. *Experimental Diabetes Research*.

Tregear, S.J.; Knowles, P. J.; Ripley, L.G.; Casswell, A. G.(1997).Chromatic - contrast threshold impairment in diabetes.*Eye*, 11, 537- 46.

Tyrberg,M.;Ponjavic, V.;Lovestam-Adrian, M.(2005). Multifocal eletroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetic with and without clinically apparent retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, 110, 137-143.

Tyrberg,M.;Ponjavic, V.;Lovestam-Adrian, M.(2008). Multifocal eletroretinography (mfERG) in patient with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone (FAZ). *Documenta Ophthalmologica*, 117, 185-189.

Tzekov, R.;Arden,G.B.(1999). The electroretonogram in diabetic retinopathy.*Survey of Ophthalmology*, 44, 53-60.

Urban B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Peczyńska J, Urban M.(1999). The evaluation of contrast sensitivity in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Klin Oczna*.;101, 111-4.

Valberg, A. (2005). *Light vision color*. (pp.103-278).Chichester: John Wiley & Sons, Ltd

Ventura, D. F; Nishi, M; Bernicki, M; Costa, M.F; Bonci, D; Gualtieri, M; Souza, J.M.(2003). Early vision loss in diabetic patients assessed by the Cambridge colour vision test.In:Normal and defective color vision.Mollon J.D, Pokorny, J e Knoblauch, K.(editors).Oxford University Press. 395-403.

Verrotti, A.; Lobefalo, L; Petitti, M.T.; Mastropasqua, L.; Morgese, G.; Chiarelli, F.; Gallenga, P.E.(1998).Relationship between contrast sensitivity and metabolic control in diabetics with and without retinopathy. *Annals of medicine*, 30,369-374.

Vingrys, A. J. e Garner, L. F.(1987). The effect of a moderate level of hypoxia on human color vision. *Doc Ophthalmol*. 66;171-85.

Willmann', G; Ivanov , I. V. Fischer, M. D. Lahiri,s. Pokharel, R. K. Werner, A. Khurana, T. S.(2010). Effects on colour discrimination during long term exposure to high altitudes on Mt Everest. *Br J Ophthalmol*,94,1393-1397.

World Health Organization (2005).Prevention of blindness from diabetes mellitus.*Report of WHO consultation in Geneva, Switzerland*.

Xu,J.;Hu, G.; Huang, T.; Huang, H.; Chen, B.(2006).Using multifocal ERG responses to discriminate diabetic retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, 112, 201-207.

Zeki, S.(1983). The distribution of wavelength and orientation selective cells in different areas of monkey visual cortex.*Process Of the Royal Society of London*, 27,449-470.

Anexo 1. Dados brutos dos pacientes com DM para o teste de sensibilidade ao contraste espacial de luminância.

Sujeito (DM)	0,2 (cpg)	0,5 (cpg)	1 (cpg)	2 (cpg)	5 (cpg)	10 (cpg)	20 (cpg)
AC	16,82	95,69	145,35	142,05	92,68	23,98	3,43
AT	17,73	35,96	98,23	101,94	55,19	16,63	3,17
CP	11,29	32,05	73,64	92,17	48,52	25,51	2,66
CN	45,66	78,55	119,90	165,29	98,14	8,28	1,67
EC	16,23	27,40	53,76	99,90	29,46	11,89	2,02
EM	19,45	54,95	89,21	112,74	93,90	20,86	5,09
ES	10,25	30,32	102,15	119,76	42,28	32,05	4,40
PM	1,96	24,02	14,17	96,90	69,01	13,01	2,26
SF	6,56	22,37	77,76	80,71	18,56	3,85	1,79
VC	15,43	27,33	98,72	34,18	11,90	3,73	1,75
AP	14,69	27,86	88,42	104,28	58,82	44,98	3,18
BH	12,39	36,40	80,45	140,45	110,62	85,76	6,43
PP	18,18	17,37	44,50	47,39	5,47	4,48	1,73
LC	13,82	25,13	93,98	89,13	149,25	68,63	2,97
DR	7,73	35,78	67,66	95,15	47,64	48,61	9,34
FM	16,88	50,35	139,47	240,96	138,50	53,71	8,01
KN	13,35	30,30	75,08	100,70	107,76	43,23	5,11
CO	9,55	32,74	76,75	42,11	13,02	13,42	1,23
AB	21,68	51,02	81,10	175,13	125,00	63,05	16,73
CS	30,62	74,85	140,85	349,65	132,98	46,08	8,10
Média	15,26	38,62	83,91	115,84	69,22	30,56	5,29
DP	7,12	9,65	22,24	36,78	74,65	47,05	23,84

Anexo 2. Dados brutos dos sujeitos controles para o teste de sensibilidade ao contraste.

Sujeito (Ctrl)	0,2 (cpg)	0,5 (cpg)	1 (cpg)	2 (cpg)	5 (cpg)	10 (cpg)	20 (cpg)
AC	14,12	43,10	100,00	232,56	65,36	36,23	4,44
CM	22,37	49,26	128,21	158,73	64,10	20,41	2,88
JP	23,09	67,57	135,14	94,34	72,46	24,33	1,94
ML	30,12	72,46	37,59	105,26	50,51	7,12	1,71
MC	21,05	64,10	156,25	250,00	147,06	42,74	3,66
LH	24,39	72,46	123,46	131,58	90,09	20,58	2,72
HM	24,40	98,23	168,92	75,08	42,54	25,02	2,77
RF	40,68	77,28	181,82	239,23	136,43	35,17	3,40
VG	29,14	60,53	107,87	144,30	118,76	57,50	11,20
TC	56,82	44,25	125,00	172,41	217,39	100,00	10,75
EZ	27,40	24,77	57,18	111,11	75,47	28,83	4,96
JN	11,55	10,30	30,18	87,41	89,13	28,38	1,88
VF	14,95	43,27	84,25	245,70	151,98	50,48	8,67
DB	20,33	35,70	62,77	123,61	140,06	45,96	4,11
NA	13,10	30,17	88,11	146,84	204,08	100,40	12,14
JO	13,61	53,59	87,80	153,61	137,93	60,86	6,01
FS	21,46	74,18	96,34	136,99	151,06	44,64	4,29
GP	16,30	54,05	95,97	156,25	117,37	43,82	17,39
EJ	18,38	51,31	93,02	215,52	135,50	38,87	7,59
CS	13,95	43,20	109,41	189,39	151,75	48,45	10,47
Média	22,86	53,49	103,46	158,50	117,95	42,99	6,15
DP	10,74	20,59	39,95	54,46	48,38	23,71	4,30

Anexo 3. Dados brutos dos pacientes com DM e controles para o teste de visão de cores CCT na versão *Trivector*.

Sujeito (DM)	Protan	Deutan	Tritan
AC	64	59	53
AT	47	45	48
CP	72	77	172
CN	38	46	139
EC	36	78	102
EM	26	36	74
ES	76	50	81
PM	62	49	123
SF	128	140	199
VC	39	43	60
AP	67	79	111
BH	38	50	87
PP	33	23	73
LC	30	20	46
DR	47	55	116
FM	64	49	59
KN	63	48	122
CO	26	43	88
AB	43	40	51
CS	40	39	74
Média	51,95	53,45	93,90
DP	23,81	25,66	41,94

Sujeito	Protan	Deutan	Tritan
AC	33	36	39
CM	46	47	86
JP	29	26	26
ML	35	26	46
MC	46	39	57
LH	40	48	93
HM	29	26	54
RF	30	60	80
VG	48	46	75
TC	40	26	49
EZ	33	33	39
JN	72	57	75
VF	29	29	38
DB	23	33	47
NA	30	36	48
JO	26	33	65
FS	41	26	44
GP	42	54	62
EJ	54	33	49
CS	39	26	29
Média	38,25	37,00	55,05
DP	11,41	11,19	18,76

Anexo 4. Dados brutos dos pacientes com DM para o tempo implícito do *m*fERG.

N1							P1						N2					
Sujeito (DM)	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º
AC	18,8	17,7	15,6	15,6	14,6	14,6	30,2	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	51,0	46,9	47,9	43,8	43,8	44,8
AT	18,8	17,7	15,6	15,6	15,6	15,6	32,3	31,2	29,2	29,2	29,2	30,2	52,1	52,1	50,0	49,0	43,8	44,8
CP	18,8	14,6	15,6	14,6	15,6	15,6	30,2	30,2	30,2	29,2	29,2	30,2	54,2	52,1	44,8	44,8	44,8	44,8
CN	19,8	16,7	16,7	16,7	16,7	15,6	32,3	32,3	30,2	30,2	30,2	30,2	53,1	50,0	49,0	43,8	43,8	45,8
EC	17,7	16,7	14,6	14,6	14,6	14,6	31,2	31,2	30,2	29,2	29,2	29,2	53,1	42,7	42,7	42,7	43,8	43,8
EM	17,7	17,7	16,7	15,6	15,6	15,6	32,3	30,2	30,2	30,2	30,2	30,2	46,9	44,8	43,8	43,8	43,8	43,8
ES	18,8	17,7	16,7	15,6	15,6	15,6	31,2	31,2	30,2	30,2	30,2	30,2	52,1	51,0	51,0	44,8	44,8	44,8
PM	17,7	16,7	16,7	15,6	15,6	15,6	32,3	30,2	29,2	29,2	29,2	30,2	51,0	50,0	49,0	43,8	43,8	43,8
SF	15,6	15,6	15,6	15,6	15,6	15,6	29,2	31,2	30,2	30,2	30,2	30,2	41,7	42,7	43,8	43,8	43,8	44,8
VC	20,8	15,6	16,7	14,6	15,6	15,6	34,4	30,2	30,2	29,2	29,2	29,2	54,2	49,0	47,9	44,8	43,8	43,8
AP	18,8	17,7	14,6	14,6	14,6	15,6	27,1	27,1	29,2	31,2	30,2	30,2	52,1	52,1	51,0	50,0	44,8	45,8
BH	14,6	14,6	15,6	14,6	14,6	14,6	33,3	29,2	30,2	30,2	30,2	30,2	53,1	53,1	49,0	41,7	45,8	46,9
PP	16,7	16,7	14,6	14,6	14,6	15,6	30,2	30,2	29,2	30,2	30,2	30,2	50,0	46,9	42,7	43,8	44,8	44,8
LC	15,6	15,6	14,6	13,5	13,5	16,7	30,2	30,2	29,2	29,2	29,2	29,2	49,0	47,9	47,9	46,9	46,9	43,8
DR	20,8	15,6	15,6	14,6	14,6	14,6	31,2	30,2	29,2	29,2	29,2	29,2	51,0	50,0	50,0	43,8	42,7	43,8
FM	13,5	12,5	11,45	12,5	11,45	12,5	28,5	27,1	27,8	26,0	27,1	27,1	45,8	44,8	41,7	39,6	39,6	39,6
KN	13,5	12,5	11,45	11,45	11,45	12,5	28,1	28,1	28,1	28,1	26,0	28,12	46,9	44,8	41,7	40,6	40,6	39,6
CO	14,5	13,5	12,5	12,5	12,5	12,5	28,1	28,1	28,1	27,1	28,1	28,1	47,9	47,9	43,8	44,8	44,8	41,7
AB	13,542	12,5	12,5	11,458	12,5	12,5	27,1	27,1	28,1	27,1	27,1	28,1	47,9	44,8	44,8	44,8	44,8	39,6
CS	12,5	11,4	12,5	12,5	12,5	12,5	28,1	28,1	28,1	28,1	28,1	28,1	49,0	47,9	41,7	41,7	42,7	42,7

Anexo 5.. Dados brutos para os controles no tempo implícito do *mfERG*.

N1 Ti							P1						N2					
Sujeito	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º
AC	16,6	16,7	15,6	15,6	14,6	14,6	31,2	31,2	30,2	30,2	29,2	30,2	52,1	43,8	44,8	44,8	44,8	44,8
CM	17,7	16,7	15,6	14,6	14,6	14,6	32,3	30,2	29,2	29,2	29,2	29,2	54,2	44,8	43,8	43,8	43,8	44,8
JP	16,7	16,7	15,6	15,6	16,7	15,6	30,2	30,2	29,2	29,2	30,2	30,2	50,0	49,0	47,9	45,8	45,8	45,8
ML	16,7	15,6	14,6	14,6	14,6	14,6	31,2	30,2	30,2	29,2	29,2	30,2	52,1	50,0	42,7	43,8	43,8	44,8
MC	15,6	15,6	15,6	14,6	14,6	14,6	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	50,0	50,0	47,9	41,7	42,7	44,8
LH	16,7	16,7	15,6	14,6	14,6	14,6	31,2	30,2	29,2	29,2	29,2	29,2	50,0	49,0	47,9	42,7	42,7	43,8
HM	17,7	16,7	15,6	14,6	14,6	14,6	31,2	31,2	30,2	30,2	30,2	30,2	51,0	44,8	43,8	43,8	44,8	44,8
RF	17,7	17,7	15,6	15,6	15,6	15,6	31,2	31,2	30,2	30,2	30,2	30,2	45,8	42,7	42,7	43,8	43,8	45,8
VG	13,5	16,7	15,6	15,6	15,6	15,6	32,3	31,2	31,2	30,2	30,2	30,2	51,0	51,0	45,8	43,8	43,8	44,8
TC	16,7	16,7	16,7	15,6	15,6	15,6	28,1	28,1	28,1	28,1	28,1	28,1	52,1	45,8	44,8	43,8	43,8	44,8
EZ	12,5	13,5	12,5	12,5	12,5	12,5	29,2	29,2	28,1	28,1	28,1	28,1	50,0	39,6	42,7	42,7	42,7	43,8
JN	13,5	18,8	14,6	15,6	15,6	16,7	32,3	32,3	32,3	30,2	30,2	30,2	53,1	52,1	52,1	49,0	50,0	44,8
VF	17,7	16,7	15,6	14,6	14,6	15,6	30,2	31,2	30,2	30,2	30,2	30,2	55,2	43,8	42,7	44,8	44,8	45,8
DB	14,6	14,6	15,6	15,6	15,6	15,6	32,3	30,2	30,2	30,2	30,2	30,2	47,9	46,9	44,8	44,8	44,8	45,8
NA	15,6	14,6	12,5	12,5	12,5	12,5	30,2	30,2	28,1	27,1	28,1	28,1	51,0	40,6	40,6	40,6	40,6	42,7
JO	13,5	13,5	12,5	12,5	12,5	11,5	29,2	28,1	27,1	27,1	27,1	27,1	49,0	47,9	45,8	44,8	43,8	42,7
FS	13,5	13,5	13,5	12,5	12,5	13,5	29,2	26,0	27,1	27,1	27,1	27,1	46,9	46,9	46,9	43,8	43,8	43,8
GP	13,5	12,5	12,5	11,5	11,5	12,5	26,0	27,1	28,1	27,1	27,1	27,1	49,0	41,7	40,6	41,7	41,7	42,7
EJ	13,5	13,5	12,5	11,5	11,5	11,5	27,1	27,1	28,1	28,1	28,1	27,1	47,7	46,9	46,9	44,8	44,8	43,8
CS	12,5	12,5	12,5	11,5	11,5	11,5	26,4	27,1	27,1	27,1	27,1	27,1	38,5	37,5	36,5	41,7	41,7	42,7

Anexo 6. Dados brutos dos pacientes com DM para amplitude do *m*fERG.

N1							P1						N2					
Sujeito dm	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º	0º	5º	10º	15º	20º	25º
AC	46,3	25,2	14,9	9,6	7,7	8,3	117,3	68,2	44,6	32,1	25,7	24,4	50,0	31,4	16,1	9,8	7,9	8,6
AT	46,2	28,8	17,8	12,8	10,8	10,0	112,7	69,5	47,5	37,7	30,8	30,9	42,4	29,0	17,0	9,8	8,0	8,2
CP	26,7	17,1	13,1	11,3	9,1	7,7	76,3	50,8	39,2	33,0	26,2	24,7	41,5	19,5	10,8	10,3	8,3	8,5
CN	42,9	25,3	20,9	15,7	11,6	10,2	111,8	69,2	54,0	43,3	35,3	32,2	56,3	28,6	18,8	14,6	11,7	12,0
EC	51,2	31,1	21,2	14,9	10,9	8,3	128,1	79,0	53,1	41,1	32,6	27,6	54,5	27,0	16,3	12,7	10,6	10,3
EM	42,8	28,1	18,4	12,1	9,6	8,8	135,7	85,7	59,2	44,8	35,8	33,6	66,9	39,5	23,6	18,0	14,4	13,4
ES	30,0	21,0	13,7	11,1	10,0	9,7	98,8	65,6	45,1	39,4	34,2	33,6	50,8	30,2	14,2	13,1	13,0	14,2
PM	29,6	19,5	13,1	9,9	8,3	7,2	97,0	58,1	42,3	33,6	26,7	24,1	56,1	32,7	19,8	12,8	9,9	8,7
SF	23,8	17,0	12,6	11,0	11,1	10,4	63,7	43,7	37,1	34,3	31,8	30,3	36,2	30,7	19,0	15,2	13,6	13,1
VC	31,2	16,5	10,8	8,9	7,1	6,8	91,3	51,3	37,5	31,3	25,8	24,7	50,2	27,5	15,7	10,5	9,3	9,3
AP	36,9	21,6	16,8	12,9	13,5	14,8	85,6	52,3	43,1	41,2	44,5	48,9	44,8	22,0	11,1	9,9	10,1	14,3
BH	58,5	41,2	30,8	24,1	18,1	15,9	142,0	93,9	67,7	58,1	47,8	46,2	85,7	43,7	21,5	13,8	10,1	11,6
PP	67,1	28,1	17,6	13,4	9,6	8,9	145,9	75,7	52,5	41,9	31,6	30,1	77,9	33,8	20,3	14,1	10,6	11,3
LC	55,0	26,7	16,2	7,9	7,2	8,4	125,3	69,1	40,4	24,6	22,0	25,0	64,5	30,0	16,8	11,4	8,1	7,7
DR	26,1	16,4	15,4	12,9	9,6	9,3	89,4	54,7	47,2	42,1	31,9	30,8	53,4	27,9	12,3	12,1	10,5	9,5
FM	18,3	12,2	7,8	6,1	5,0	5,6	46,0	31,0	20,6	16,1	13,9	15,0	20,5	12,7	8,3	6,1	5,6	6,1
KN	17,8	11,1	6,7	5,0	4,4	5,0	45,0	27,8	16,7	12,2	11,7	12,2	18,9	11,1	6,7	5,0	3,9	3,9
CO	35,0	21,1	13,9	12,8	12,2	12,8	91,1	56,7	36,1	31,7	29,4	31,7	39,4	22,2	14,4	10,6	8,3	6,7
AB	19,4	15,0	11,1	8,9	8,3	8,9	56,1	37,2	26,1	22,2	21,1	22,2	24,4	15,6	12,2	9,4	7,2	6,7
CS	23,9	17,2	13,3	11,7	9,4	8,9	72,8	50,6	36,1	30,6	26,1	26,1	38,3	21,1	12,2	9,4	8,3	8,3

Anexo 7. Dados brutos dos controles para amplitude do *m*fERG.

N1							P1						N2					
Sujeito	0°	5°	10°	15°	20°	25°	0°	5°	10°	15°	20°	25°	0°	5°	10°	15°	20°	25°
AC	42,1	25,9	17,2	12,7	10,8	9,8	106,7	68,9	49,2	39,0	33,7	32,7	52,1	25,1	17,9	16,5	15,0	15,7
CM	52,3	32,2	21,1	14,1	11,3	10,3	127,4	85,0	59,4	44,7	37,2	34,5	57,1	30,3	18,9	13,8	12,1	13,8
JP	29,2	18,0	12,0	8,6	7,1	5,8	83,0	58,2	42,3	30,9	24,0	21,8	49,2	27,9	16,2	11,3	16,9	16,0
ML	39,3	23,4	19,4	16,4	13,0	12,0	117,1	74,3	56,9	48,7	41,1	38,7	80,0	43,7	25,5	20,9	18,3	18,6
MC	41,6	29,5	18,0	13,5	11,0	9,3	103,3	73,6	51,2	41,4	34,5	30,4	57,4	32,9	17,1	14,0	12,2	11,2
LH	53,1	33,3	17,7	11,3	9,2	8,5	120,8	77,4	50,3	36,0	28,3	26,3	63,1	32,8	16,3	11,0	9,0	8,7
HM	34,0	23,0	16,0	12,3	9,6	8,5	112,9	69,5	46,7	37,3	30,7	28,3	56,6	28,5	17,8	15,0	13,4	13,1
RF	49,8	32,6	21,7	16,3	12,7	11,0	137,8	81,4	56,1	44,9	37,3	33,8	72,7	33,2	19,1	12,5	9,9	10,9
VG	36,7	24,2	23,4	16,9	12,2	11,9	115,7	82,8	61,1	48,6	40,0	39,1	59,3	35,6	20,7	13,7	11,5	11,5
TC	25,3	14,6	9,9	8,6	8,2	8,3	65,1	45,2	36,1	31,4	28,1	27,3	22,5	15,8	14,3	12,4	11,3	10,9
EZ	44,4	33,3	23,9	18,9	15,0	12,8	105,0	80,0	61,1	48,9	41,1	38,9	45,6	26,7	20,0	16,1	13,9	15,6
JN	46,8	37,9	21,0	13,2	9,0	10,1	113,0	86,3	49,8	36,2	30,9	32,6	80,2	38,6	18,0	10,9	8,3	9,9
VF	31,9	32,9	23,1	17,5	12,4	10,4	128,0	90,9	59,8	45,3	34,7	31,8	86,4	43,2	24,2	17,1	12,6	12,5
DB	24,1	20,8	15,9	12,4	9,6	9,3	74,0	55,2	43,1	35,6	29,2	27,5	35,1	21,0	14,0	13,2	12,0	12,0
NA	41,7	24,4	17,8	13,3	10,6	9,4	92,2	60,0	43,9	35,6	29,4	28,3	54,4	23,9	14,4	10,0	8,9	9,4
JO	29,4	19,4	12,8	10,0	8,3	8,3	71,1	47,8	32,8	25,6	22,8	23,9	39,4	20,6	12,8	8,3	6,7	6,7
FS	41,1	25,6	11,7	7,8	5,6	5,0	107,8	63,3	35,0	24,4	20,0	19,4	44,4	26,1	15,0	8,3	6,1	7,2
GP	40,6	30,6	23,3	17,2	13,3	12,2	103,3	73,9	57,2	47,2	40,6	38,9	55,6	26,7	19,4	17,2	15,6	17,8
EJ	21,7	12,8	7,8	5,6	5,0	5,6	58,9	33,3	20,0	14,4	14,4	16,7	32,2	17,8	11,1	7,8	6,1	6,7
CS	26,7	21,1	15,6	11,7	8,9	7,8	61,1	46,7	37,2	30,6	30,6	22,8	29,4	20,6	13,9	10,6	10,0	11,1

Anexo 8. Termo de consentimento livre e esclarecido.**Termo de consentimento livre e esclarecido**

Estudo da Visão de Cores e Sensibilidade ao Contraste em Pacientes Diabéticos

Orientador: Dora Fix Ventura

Orientanda: Valéria Duarte Garcia

Este termo de consentimento está sendo emitido em duas vias de igual teor, uma cópia será dada a você (ou seu responsável), e outra que ficará com o pesquisador. Este Termo deve dar a você uma idéia básica do assunto da pesquisa e o que sua participação envolve. Se você desejar mais detalhes sobre alguma coisa mencionada aqui, ou informação não contida aqui, sinta-se à vontade para pedir.

Por favor leia este Termo cuidadosamente para compreender toda informação apresentada.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estuda a visão de cores e sensibilidade ao contraste em diabéticos. O estudo é baseado no resultado de quatro exames.

O primeiro exame utiliza uma tela de computador que apresenta uma letra colorida e um controle para você informar a posição da figura mostrada.

O segundo exame também utiliza uma tela de computador que apresenta um padrão de listras claras e escuras e você terá que responder “sim” quando essas grades forem percebidas.

O terceiro exame usa uma cúpula, você estará sentado em frente a ela e serão emitidos flashes de luz. As respostas do seu olho à luz serão captadas por um eletrodo como se fosse uma lente de contato. Para esse exame serão necessárias a dilatação da pupila e a anestesia da córnea com uso de colírios. Este procedimento causará uma ardência decorrente da aplicação dos colírios e um desconforto devido à aplicação do eletrodo; você ainda ficará com a visão turva temporariamente no olho avaliado. Por essa razão, você permanecerá na clínica acompanhado do técnico oftálmico até que a recuperação da visão do olho avaliado seja integral, isso levará aproximadamente duas horas. Você ainda deverá comparecer acompanhado ao exame e não estar responsável

pela direção do automóvel. Os medicamentos utilizados são contra-indicados a pacientes com glaucoma de ângulo fechado, mulheres grávidas, pacientes com histórico de alergias, doença cardíaca, hipertireoidismo e hipertensão. Ocasionalmente pode ocorrer aumento da sudorese, cefaléia frontal, boca seca, reações alérgicas e aumento da pressão intra-ocular após o uso desses medicamentos. Será examinado o olho dominante, usando um tampão adesivo antialérgico.

O quarto exame será a coleta de duas amostras de sangue, aproximadamente 3 ml, para a extração do material genético (DNA), e 5ml para a análise dos fatores endoteliais (Óxido Nítrico e endotelina). A coleta será realizada por um profissional especializado no Laboratório de Análises do Hospital Universitário da USP, e todas as medidas de segurança serão realizadas de acordo com a resolução RDC nº 33/3 estabelecida pela Anvisa, a qual determina local adequado para a coleta e descarte de material, utilização de material descartável e estéril e vestimenta apropriada.

Será feita também uma medida da taxa de glicose no sangue no dia da avaliação. O procedimento é simples. Perfura-se superficialmente um dos dedos da mão usando material limpo de descartável obtém – se uma gota de sangue.

Toda informação que nós coletarmos de você compreendendo os testes psicofísicos, eletrofisiológicos, resultados glicêmicos, os dados genéticos e quaisquer outros dados, será armazenada por meio de um número arbitrário, de forma que seu nome não seja associado a ela. A vantagem da dissociação do seu nome com relação aos dados a serem publicados é a preservação da sua privacidade. A desvantagem da dissociação é que você não se beneficiará de possíveis progressos subseqüentes da pesquisa devido à falta de rastreamento. Os dados poderão ser publicados e/ou apresentados desde que não permitam sua identificação. Quando os resultados forem escritos, em forma de relatórios, tese, artigos, entre outros, não será incluída qualquer informação que possa ser ligada diretamente a você. Os materiais desta pesquisa serão armazenados com segurança completa no Instituto de Psicologia da USP durante toda a investigação. O seu DNA será utilizado para pesquisar marcadores de complicações da diabetes, com a retinopatia diabética. Caso você concorde seu DNA ficará armazenado para novas análises se surgirem novas descobertas relevantes para seu problema.

Sendo sujeito voluntário desta pesquisa:

- Você fica livre para esclarecer suas dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo e também para desistir da participação a qualquer momento sem penalidade ou qualquer prejuízo. Você participará do estudo voluntariamente, sem o recebimento de qualquer quantidade em dinheiro.

- Você poderá tomar conhecimento dos resultados obtidos ao final da pesquisa, se desejar.

() Desejo receber meus resultados

() Não desejo receber meus resultados

Caso seja detectada qualquer alteração da visão de cores, contrastes ou atividade da retina, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto a necessidade de procurar acompanhamento médico.

Você poderá ter acesso aos seus dados genéticos e poderá retirá-los dos bancos de dados onde se encontram armazenados a qualquer momento sem nenhum prejuízo. Você também será informado dos seus resultados da análise genética, e se necessário, será feito um aconselhamento genético por um especialista.

Após ter lido as informações acima, estou ciente de que o estudo será útil para a descrição das possíveis alterações da visão de cores causadas pela diabetes e autorizo a utilização de meus resultados na pesquisa.

() Concordo com o armazenamento do meu DNA

() Não Concordo com o armazenamento do meu DNA

Nome _____

Documento de identificação N^o _____

Endereço _____

CPF N^o _____

São Paulo, de de

Assinatura do paciente/responsável

Assinatura do pesquisador

Contato com os Pesquisadores: Universidade de São Paulo, Instituto de Psicologia, Departamento de Psicologia Experimental. Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 1721 Bloco-A, sala D-9 Butantã, CEP.: 05508-900, São Paulo, SP – Brasil. Telefones: (11) 3091-4263 ou (11) 3091-1914 Fax: (11) 30914357. – valduarteg@yahoo.com.br

Contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Psicologia da USP: Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 – Bloco G, sala 22 - Cidade Universitária – 05508-030 – São Paulo – SP. Telefone: 3097-0529. - ceph.ip@usp.br

Anexo . Aprovação do comitê de ética.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPH-IP

Of.012/2010-CEPH-IP - 09/01/2010

Senhora Professora,

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH-IP) analisou e após o atendimento das recomendações solicitadas, aprovou o Projeto de Pesquisa nº 2009.074, intitulado: "Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1", a ser desenvolvido por V.Sa no Programa de Pós-Graduação em Psicologia Experimental do IPUSP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Marcelo Afonso Ribeiro
Vice-Coordenador do CEPH-IP
em Exercício

Ilma. Sra.
Profa. Dora Selma Fix Ventura
Departamento de Psicologia Experimental
IPUSP