Mirella Gualtieri

Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética

São Paulo

2009

Mirella Gualtieri

Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Doutor.

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento.

Orientadora: Profª. Drª. Dora Fix Ventura

São Paulo

2009

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.

Catalogação na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Gualtieri, Mirella.
Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós-retinopatia diabética / Mirella Gualtieri; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2009.
139 p.
Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Diabetes melito 2. Retinopatia diabética 3. Visão 4. Eletrofisiologia 5. Psicofísica I. Título.

RJ420.D5

Mirella Gualtieri
Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia
da Universidade de São Paulo para
obtenção do grau de Doutor. Área de
Concentração: Neurociências e
Comportamento

Aprovado em: _____ / _____ / _____

Banca examinadora

Prof. Dr. Dora Fix Ventura.----------
Instituto de Psicologia - USP

Prof. Dr.----------
Instituição

Prof. Dr.----------
Instituição

Prof. Dr.----------
Instituição

Prof. Dr.----------
Instituição

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À Dora, por ter me recebido em seu laboratório. Pelo privilégio da convivência próxima que tem me permitido aprender continuamente.

Ao Dr. Francisco Max Damico que examinou os pacientes incluídos aqui e esteve sempre disposto a me tirar as dúvidas, colaborando expressivamente com a realização deste trabalho.

À Dra. Ana Laura de Araújo Moura que examinou os participantes controle deste trabalho e colaborou em fases essenciais do trabalho.

Ao Prof. Russell Hamer (IP-USP) por todas as discussões e revisões que permitiram melhor entendimento e análise dos dados do trabalho.

Aos Professores Marcus Vinícius Baldo (ICB-USP) e Augusto Paranhos Jr. (UNIFESP) pelas contribuições de grande importância dadas na ocasião do exame de qualificação deste trabalho e pela dedicação de seu tempo a discussões posteriores que me permitiram ter um trabalho final de melhor qualidade.

Ao Prof. Marcelo Costa (IP-USP), pela revisão e sugestões importantes que colaboraram com a versão final deste documento.

A todos os amigos e colegas do laboratório que ao longo de bastante tempo colaboraram em fases variadas do trabalho com discussões e revisões a respeito de diversos aspectos envolvidos no presente trabalho.

Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.

Louis Pasteur (1822 – 1895)

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Psicofisiologia Sensorial do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Durante o período de realização do estudo, estavam vigentes os seguintes auxílios:

- Projeto temático FAPESP. Processo nº 02/137-2;
- Projeto CAPES/PROCAD. Processo nº 0019/01-1.

A autora recebeu bolsa de doutorado FAPESP entre julho de 2005 e maio de 2008. Processo nº 04/15926-7.

RESUMO

Gualtieri, M. Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós-retinopatia diabética. 2009. 139p. Tese (doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O presente estudo avaliou diferentes aspectos funcionais da visão de diabéticos do tipo 2 com e sem retinopatia diabética. A visão desses pacientes foi avaliada em diferentes níveis do sistema visual por meio da aplicação de uma bateria de testes psicofísicos e eletrofisiológicos de grande sensibilidade. O objetivo foi caracterizar as alterações visuais provocadas pela doença antes do aparecimento de retinopatia, e avaliar o efeito da presença da retinopatia sobre as alterações funcionais precoces. **Materiais e métodos:** 31 pacientes diabéticos com retinopatia não proliferativa leve (15 ♂, 16 ♀; idade = 59 ± 09; tempo de *diabetes* = 10 ± 06 anos); 36 pacientes diabéticos sem retinopatia (16 ♂, 20 ♀; idade = 56 ± 11; tempo de *diabetes* = 06 ± 04 anos) e 30 sujeitos controle (13 ♂, 17 ♀; idade = 44 ± 10 anos) foram submetidos a exames de (1) eletrorretinograma multifocal - $_{mf}$ERG; (2) sensibilidade ao contraste acromático segregada em componentes magno (MC) e parvocelulares (PC) – Teste do pedestal; (3) perimetria visual computadorizada branco/branco e azul/amarelo e (4) teste quantitativo de visão de cores – Teste de cores de Cambridge. A comparação dos dados de pacientes e controles foi feita com *ANOVA* e a comparação da capacidade de detecção do dano funcional entre os testes foi feita por meio da análise de curvas ROC. **Resultados:** ambos os grupos de pacientes manifestaram perdas significantes no $_{mf}$ERG, sensibilidade ao contraste e visão de cores. Em ambos os protocolos de perimetria apenas os pacientes com retinopatia tiveram perdas significativas. As respostas de pacientes com e sem retinopatia não foram significantemente diferentes na maior parte das medidas. Diferenças significativas foram encontradas entre os dois grupos em parte das latências do $_{mf}$ERG e na visão de cores, nos limiares do eixo tritan,. Na análise entre testes, o $_{mf}$ERG teve os maiores índices de sensibilidade e especificidade, seguido por visão de cores, sensibilidade ao contraste e perimetria, nesta ordem. Na comparação das áreas sob as curvas ROC não houve diferença significativa apenas entre os testes 1, 2 e 4. **Conclusões:** foram encontradas perdas funcionais estatisticamente significativas na avaliação psicofísica e eletrofisiológica da visão de pacientes diabéticos do tipo 2 sem e com retinopatia diabética. O presente trabalho confirma e amplia o crescente corpo de e*vid*encias de perdas funcionais observadas precocemente no curso da diabetes, na ausência de alterações morfológicas (vasculares) detectáveis na retina. A interpretação dessas perdas precoces é de que tenham origem neural. Nossos achados indicam que a presença de retinopatia leve não teve efeito significativo sobre a maior parte dos aspectos funcionais analisados, corroborando a noção de origem neural das perdas. O efeito da diabetes sobre a função neural não parece ser específico a nenhuma das vias de processamento visual, como indicado pelos testes de sensibilidade ao contraste e de visão de cores. Os achados deste trabalho confirmam a hipótese de que, para o sistema visual, a diabetes seja uma doença neurodegenerativa da retina que pode estabelecer- se mesmo na ausência de retinopatia. Assim, a avaliação dos aspectos funcionais da visão deve ser melhor que a avaliação morfológica da retina para a identificação de pacientes diabéticos sob risco de perda visual.

ABSTRACT

Gualtieri, M. Functional visual assessment in diabetic patients at stages pre- and post- diabetic retinopathy. 2009. 139p. Thesis (doctoral) – Institute of Psychology, University of São Paulo, São Paulo.

The present study evaluated different aspects of visual function in type 2 diabetics both with and without retinopathy. The approach was to evaluate vision at several levels of the visual system by means of application of a battery of modern, sensitive psychophysical and electrophysiological tests. The goals were to characterize the changes in visual function underlying the disease prior to the onset of retinopathy, and to verify how the early losses are affected once retinopathy has occurred. **Materials and methods:** 31 diabetic patients with non-proliferative retinopathy (15 ♂, 16 ♀; age = 59 ± 09 years; duration of *diabetes* = 10 ± 06 years); 36 diabetic patients without retinopathy (16 ♂, 20 ♀; age = 56 ± 11 years; duration of *diabetes* = 06 ± 04 years) and 30 controls (13 ♂, 17 ♀; age = 44 ± 10 years) were evaluated with: (1) multifocal electroretinogram - $_{mf}$ERG; (2) achromatic contrast sensitivity segregated into magno- (MC) and parvocellular (PC) pathways – Pedestal test; (3) white-on-white and blue-on-yellow computerized visual perimetry and (4) quantitative computerized color vision test – Cambridge Colour Test (CCT). An ANOVA was performed for the statistical comparison among groups and ROC curve analysis was used to compare the diagnostic power of the different tests. **Results:** both diabetic patient groups manifested significant functional losses compared to controls in the mfERG, the Pedestal test and the CCT. In the mfERG, both patient groups had significantly smaller amplitudes and longer latencies than controls in one or more of the signature mfERG waveform components. For the Pedestal Test, both patient groups manifested losses in both the M-targeting and P-targeting paradigms. The CCT chromatic discrimination test found significant losses along all three color confusion axes (protan, deutan, tritan) in both patient groups. In the visual fields, only the patients with retinopathy exhibited significant losses compared to controls. In the comparison between patients with and without retinopathy, no statistical differences between results were found, except for some of the mfERG latencies and the color discrimination in the tritan axis. The ROC analysis showed that the $_{mf}$ERG had the higher combined sensitivity and specificity indexes, followed by the CCT, pedestal test and perimetry with decreasing indexes in this order. **Conclusions:** statistically significant losses were found in psychophysical and electrophysiological assessment of visual function of type 2 diabetic patients with and without diabetic retinopathy. The present work strongly confirms the growing body of e*vide*nce that functional losses with neural etiology occur in type 2 diabetes before any vascular changes are clinically detectable in the retina. In the majority of the measures, the presence of retinopathy increased the functional losses, but did not determine significant differences in relation to the losses observed in the diabetics with normal fundus. According to our results from the Pedestal Test and the Cambridge Colour Test, the neural damage is not selective to either of the visual processing pathways. The results are consistent with the hypothesis that diabetes is a neurodegenerative disease of the retina whose establishment may occur even in the presence of retinopathy. Thus, the assessment of functional status rather than morphological examination seems a better approach to identify diabetic patients under vision threat.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: MAPA DE PREVALÊNCIA MUNDIAL DE DIABETES. EM CADA REGIÃO, O PRIMEIRO NÚMERO REPRESENTA A MEDIDA FEITA EM 2000 E O NÚMERO ABAIXO REPRESENTA A PREVALÊNCIA ESTIMADA PARA 2030. 18

FIGURA 2 : EXEMPLOS DE IMAGENS OBTIDAS NO EXAME DE ANGIOGRAFIA FLUORESCEÍNICA. A: RETINA NORMAL. B: RETINA DE PACIENTE COM RETINOPATIA NÃO PROLIFERATIVA LEVE. OS PONTOS MAIS EVIDENTES EM B INDICAM A PRESENÇA DE MICROANEURISMAS. 23

FIGURA 3: RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE RETINOPATIA (EM % DA POPULAÇÃO AVALIADA) E O NÍVEL DE GLICOSE EM JEJUM (EM GRUPOS DE 10%). 24

FIGURA 4: PARTICIPANTE POSICIONADO EM FRENTE AO MONITOR DE APRESENTAÇÃO DE ESTÍMULOS USADO NO $_{MF}$*ERG*. A SETA INDICA O CONTROLE PARA AJUSTE DE FOCO DO ESTÍMULO 43

FIGURA 5: ESTÍMULO USADO PARA O EXAME DE $_{MF}$*ERG*. 43

FIGURA 6 : PACIENTE POSICIONADO PARA EXAME DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA. 45

FIGURA 7 : EXEMPLO DOS ESTÍMULOS USADOS NO TESTE DO PEDESTAL. A: A ILUSTRAÇÃO DE UM ESTÍMULO APRESENTADO NO PROTOCOLO CONSTANTE. B: ESTÍMULO APRESENTADO DURANTE O PROTOCOLO PULSADO. 47

FIGURA 8: EXEMPLO DE ESTÍMULO APRESENTADO NO TESTE DE VISÃO DE CORES. A TAREFA DO PARTICIPANTE CONSISTE EM INDICAR A POSIÇÃO DA ABERTURA DO ESTÍMULO. A CADA RESPOSTA CORRETA, A COR DO ESTÍMULO APROXIMA-SE À DO FUNDO E A CADA RESPOSTA INCORRETA, DISTANCIA-SE. 50

FIGURA 9: SIMULAÇÃO DA SITUAÇÃO DE TESTE COM SUJEITO POSICIONADO À FRENTE DO MONITOR SEGURANDO A CAIXA DE RESPOSTAS. 52

FIGURA 10: MÉDIA DOS MAPAS DE DENSIDADE DE RESPOSTA E DOS POTENCIAIS LOCAIS DE CADA GRUPO. A: CONTROLES (N = 14). B: PACIENTES SEM RETINOPATIA (N = 34). C: PACIENTES COM RETINOPATIA (N = 26). PARA OBTENÇÃO DAS MÉDIAS, TODOS OS OLHOS FORAM CONSIDERADOS COMO OLHOS ESQUERDOS. 55

FIGURA 11: DISTRIBUIÇÃO RETINIANA DAS AMPLITUDES DE ACORDO COM O COMPONENTE DA RESPOSTA. MÉDIAS POR GRUPO. A: CONTROLES (N = 14). B: PACIENTES SEM RETINOPATIA (N = 34). C: PACIENTES COM RETINOPATIA (N = 26). NOTE A ESCALA É A MESMA PARA TODOS OS MAPAS. POR CONTA DA GRANDE DIFERENÇA NA AMPLITUDE ENTRE OS GRUPOS, PRATICAMENTE TODA A FAIXA DE AMPLITUDES DOS REGISTROS DOS GRUPOS CTRL E DMSRD ESTÁ ACIMA DO VALOR MÁXIMO DE AMPLITUDE OBSERVADA NO GRUPO DMCRD. PARA OBTENÇÃO DAS MÉDIAS, TODOS OS OLHOS FORAM CONSIDERADOS COMO OLHOS ESQUERDOS. 56

FIGURA 12: DISTRIBUIÇÃO RETINIANA DAS LATÊNCIAS DE ACORDO COM O COMPONENTE DA RESPOSTA. MÉDIAS POR GRUPO. A: CONTROLES (N = 14). B: PACIENTES SEM RETINOPATIA (N = 34). C: PACIENTES COM RETINOPATIA (N = 26). PARA OBTENÇÃO DAS MÉDIAS, TODOS OS OLHOS FORAM CONSIDERADOS COMO OLHOS ESQUERDOS. 57

FIGURA 13: MEDIAS POR EXCENTRICIDADE RETINIANA. 1: 0° OU FÓVEA. 2: 5° . 3: 10°. 4: 15°. 5: 20°. 6: 25°.A: CONTROLES (N = 14). B: PACIENTES SEM RETINOPATIA (N = 34). C: PACIENTES COM RETINOPATIA (N = 26). Á ESQUERDA, AS ONDAS REPRESENTAM DENSIDADE DE RESPOSTA. À DIREITA, OS REGISTROS FORAM NORMALIZADOS EM AMPLITUDE. OS PONTOS NO REGISTRO 3 DO QUADRO A NA COLUNA DA

ESQUERDA INDICAM OS COMPONENTES N_1, P_1 E N_2. AS LINHAS VERTICAIS PARTINDO DE CADA COMPONENTE MOSTRAM A POSIÇÃO DOS MESMOS COMPONENTES NAS ONDAS DOS B E C..... 59
FIGURA 14: ÍNDICES DE DESEMPENHO NOS EXAMES DE PERIMETRIA. MÉDIA ± ERRO PADRÃO DE CADA GRUPO. 66
FIGURA 15: MÉDIAS E ERRO-PADRÃO DOS GRUPOS CTRL (CÍRCULO), DMSRD (QUADRADO) E DMSRD (TRIÂNGULO). OS SÍMBOLOS ABERTOS REPRESENTAM OS DADOS OBTIDOS COM FLASH DE 17 MS. OS SÍMBOLOS CHEIOS REPRESENTAM OS DADOS OBTIDOS COM FLASH DE 133 MS. A E C: PEDESTAL CONSTANTE. B E D: PEDESTAL PULSADO..... 70
FIGURA 16: TESTE DOS TRÊS VETORES. MEDIAS E ERROS-PADRÃO DOS LIMIARES DE CADA GRUPO. EM TODOS OS EIXOS, OS LIMIARES DOS PACIENTES COM E SEM RETINOPATIA FORAM SIGNIFICATIVAMENTE MAIORES QUE OS DO GRUPO CONTROLE..... 73
FIGURA 17: ELIPSES DE DISCRIMINAÇÃO CROMÁTICA DISPOSTAS NO DIAGRAMA DE CROMATICIDADE CIE, 1976. MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS GRUPOS. 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: CONTROLE. B: PACIENTES SEM RETINOPATIA. C: PACIENTES COM RETINOPATIA..... 73
FIGURA 18: FREQÜÊNCIA DE RESPOSTAS ALTERADAS EM CADA UM DOS TESTES APLICADOS..... 77
FIGURA 19: CURVAS ROC CALCULADAS PARA CADA TESTE..... 81
FIGURA 20: CURSO TEMPORAL DAS ALTERAÇÕES NEUROGLIAIS E VASCULARES OBSERVADAS EM RATOS DIABÉTICOS..... 89
FIGURA 21 : EXEMPLO DE MAPA DE RESPOSTAS LOCAIS (MAPA DE ONDAS) E MAPA 3D (AMPLITUDE DO ERG LOCAL RELATIVIZADO À ÁREA ESTIMULADA) DE UM SUJEITO NORMAL OBTIDOS COM O $_{MF}$*ERG*. A REGIÃO COM RESPOSTA MÍNIMA (AZUL) À ESQUERDA CORRESPONDE À REGIÃO DA PAPILA ÓPTICA. DE UM PACIENTE COM DEGENERAÇÃO MACULAR. A REGIÃO COM RESPOSTA MÍNIMA (AZUL) À ESQUERDA CORRESPONDE À REGIÃO DA PAPILA ÓPTICA. 104
FIGURA 22: MATRIZ DE ESTÍMULO DO $_{MF}$*ERG* COM 103 ELEMENTOS..... 105
FIGURA 23: EXEMPLO DE COMO OS REGISTROS OBTIDOS SÃO MANIPULADOS NA EXTRAÇÃO DE DIFERENTES *KERNELS*. A RESPOSTA É SOMADA OU SUBTRAIDA DE ACORDO COM A SEQUENCIA DE ESTÍMULOS DA QUAL RESULTA. 110
FIGURA 24 : CAMPO VISUAL NORMAL MEDIDO NO OLHO ESQUERDO. A ÁREA EM PRETO NO CAMPO TEMPORAL CORRESPONDE À MANCHA CEGA..... 112
FIGURA 25 : ILHA DE VISÃO DE UM SUJEITO NORMAL. NO EIXO X TEM-SE GRAUS DE EXCENTRIDADE RETINIANA A PARTIR DA FÓVEA. NO EIXO Y, SENSIBILIDADE. (A) FÓVEA; (B) MANCHA CEGA; (C) EXTREMIDADE NASAL DO CAMPO VISUAL E (D) EXTREMIDADE TEMPORAL DO CAMPO..... 112
FIGURA 26: REPRESENTAÇÃO ESQUEMATICA DAS VIAS ÓPTICAS E SUAS RESPECTIVAS PROJEÇÕES NO CAMPO VISUAL. (1) CAMPO VISUAL; (2) E (3) RETINA; (4) NERVO ÓPTICO; (5) QUIASMA ÓPTICO; (6) TRACTO ÓPTICO; (7) NÚCLEO GENICULADO LATERAL; (8) CÓRTEX OCCIPITAL. 114
FIGURA 27: ILUSTRAÇÃO DE ESCOTOMA CENTRAL OBSERVADO NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA..... 115
FIGURA 28: ILUSTRAÇÃO DE ESCOTOMA PARACENTRAL OBSERVADO NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA..... 116

FIGURA 29: ILUSTRAÇÃO DE ESCOTOMA ARQUEADO OBSERVADO NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA. 116
FIGURA 30: ILUSTRAÇÃO DE CONSTRIÇÃO DE CAMPO OBSERVADA NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA. 116
FIGURA 31: AUMENTO DA MANHCA CEGA OBSERVADA NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA..... 117
FIGURA 32: ILUSTRAÇÃO DE HEMIANOPSIA OBSERVADA NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA.. 117
FIGURA 33: ILUSTRAÇÃO DE QUADRANTANOPSIA OBSERVADA NAS PERIMETRIAS MANUAL E COMPUTADORIZADA. 118
FIGURA 34 : ISÓPTERAS DETERMINADAS EM COM PERIMETRIA MANUAL DE GOLDMANN. DIFERENTES CORES INDICAM ISÓPTERAS MEDIDAS COM ESTÍMULOS DE TAMANHO E INTENSIDADES DISTINTOS. O CÍRCULO VERMELHO À DIRETIA INDICA A MANCHA CEGA. 119
FIGURA 35: PERIMETRIA VISUAL COMPUTADORIZADA. EXEMPLO DE UM EXAME IMPRESSO. EM DESTAQUE ESTÃO OS DADOS ANALISADOS. 120
FIGURA 36: ESQUEMA ILUSTRATIVO DAS CONEXÕES QUE DÃO ORIGEM ÀS VIAS DE PROCESSAMENTO PARALELO. OS FOTORRECEPTORES FAZEM CONEXÕES ESPECIFICAS COM VÁRIOS TIPOS DE CÉLULAS BIPOLARES E HORIZONTAIS. NA RETINA INTERNA, OS SINAIS DAS BIPOLARES SÃO TRANSMITIDOS A DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS GANGLIONARES. 124
FIGURA 37: TAXA MÉDIA ± LIMITES DE CONFIANÇA 95% DA RESPOSTA DE CÉLULAS GANGLIONARES M (SÍMBOLO ABERTO, N = 8) E P (SÍMBOLO CHEIO, N = 28) REGISTRADAS NO NGL DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS. .. 125
FIGURA 38: DETECÇÃO AO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA EM FUNÇÃO DA ILUMINÂNCIA RETINIANA PREDITO PARA CÉLULAS DAS VIAS MC E PC. (DE DISPAROS / SEGUNDO). 127
FIGURA 39: DISPOSIÇÃO DOS EIXOS DE CONFUSÃO PROTAN DENTRO DO DIAGRAMA DE CORES CIE DE1931. 131

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: GRUPO CONTROLE. TABELA DESCRITIVA..... 39

TABELA 2: GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS SEM RETINOPATIA. TABELA DESCRITIVA 40

TABELA 3: GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS COM RETINOPATIA. TABELA DESCRITIVA..... 41

TABELA 4: AMPLITUDES DO $_{MF}$ERG. COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS (ANOVA, TUKEY TEST)..... 59

TABELA 5: LATÊNCIAS DO $_{MF}$ERG. COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS (*ANOVA*, *TUKEY TEST*). 60

TABELA 6: DADOS DO $_{MF}$ERG DOS PACIENTES SEM RETINOPATIA. 61

TABELA 7: CONTINUAÇÃO. DADOS DO $_{MF}$ERG DOS PACIENTES SEM RETINOPATIA..... 62

TABELA 8: DADOS DO $_{MF}$ERG DOS PACIENTES COM RETINOPATIA..... 63

TABELA 9: CONTINUAÇÃO. DADOS DO $_{MF}$ERG DOS PACIENTES COM RETINOPATIA 64

TABELA 10: PERIMETRIA BRANCO/BRANCO E AZUL/AMARELO. COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS (*ANOVA*, *TUKEY TEST*)..... 66

TABELA 11: DADOS DOS PACIENTES SEM RETINOPATIA NAS PERIMETRIAS BRANCO/BRANCO E AZUL/AMARELO67

TABELA 12: DADOS DOS PACIENTES COM RETINOPATIA NAS PERIMETRIAS BRANCO/BRANCO E AZUL/AMARELO 68

TABELA 13: PROTOCOLO DO PEDESTAL CONSTANTE. COMPARAÇAO ENTRE GRUPOS (*ANOVA*, *TUKEY TEST*). 70

TABELA 14 : PROTOCOLO DO PEDESTAL PULSADO. COMPARAÇAO ENTRE GRUPOS (*ANOVA*, *TUKEY TEST*). . 70

TABELA 15: RESPOSTAS DOS PACIENTES SEM RETINOPATIA NO TESTE DO PEDESTAL. 71

TABELA 16: RESPOSTAS DOS PACIENTES COM RETINOPATIA NO TESTE DO PEDESTAL..... 72

TABELA 17: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS NO TESTE DE VISÃO DE CORES (ANOVA, TUKEY TEST). 74

TABELA 18: ÍNDICES DE CORRELAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS DE VISÃO DE CORES E DADOS CLÍNICOS..... 74

TABELA 19: MEDIDAS DE DISCRIMINAÇÃO CROMÁTICA DOS PACIENTES SEM RETINOPATIA E LIMITES DO PERCENTIL 95% DOS DADOS CONTROLE. 75

TABELA 20: MEDIDAS DE DISCRIMINAÇÃO CROMÁTICA DOS PACIENTES COM RETINOPATIA E LIMITES DO PERCENTIL 95% DOS DADOS CONTROLE. 76

TABELA 21: PACIENTES COM E SEM RETINOPATIA QUE TIVERAM $_{MF}$ERG, TESTE DE VISÃO DE CORES E DO PEDESTAL NORMAIS 78

TABELA 22: PACIENTES COM E SEM RETINOPATIA QUE TIVERAM $_{MF}$ERG, TESTE DE VISÃO DE CORES E DO PEDESTAL ALTERADOS 79

TABELA 23: CRITÉRIOS E COORDENADAS DAS CURVAS ROC CALCULADAS PARA CADA TESTE..... 80

TABELA 24: COMPARAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS ROC. 81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: angiografia fluoresceínica

AGE: produtos de glicação avançada

BHR: barreira hematorretiniana

CCT: *Teste de cores de Cambridge*

cd/m^2: candela/metro^2(unidade de luminância)

CIE: *Commission Internationale de* l'Éclairage

CTRL: controle

dB: decibel

DM: diabetes mellitus

DMCRD: diabéticos com retinopatia

DMSRD: diabéticos sem retinopatia

ERG: eletrorretinograma

ETDRS: *early treatment diabetic retinopathy study*

$_{ff}$ERG: eletrorretinograma de campo total

Hz: Hertz

MC: magnocelular

MD: desvio médio (na perimetria)

$_{mf}$ERG: eletrorretinograma multifocal

N_1: 1º componente negativo (do mfERG)

N_2: 2º componente negativo (do mfERG)

NGL: Núcleo Geniculado Lateral

nm: nanômetro

OCT: tomografia de coerência óptica

OP: potencial oscilatório

P_1: 1º componente positivo (do $_{mf}$ERG)

PC: parvocelular

PPC: protocolo do pedestal constante

PPP: protocolo do pedestal pulsado

PSD: desvio padrão (na perimetria)

RD: retinopatia diabética

RDNP: retinopatia diabética não proliferativa

RDP: retinopatia diabética proliferativa

SAP: perimetria automatizada padrão

SC: sensibilidade ao contraste

SWAP: perimetria automatizada azul/amarelo

Td: troland (unidade de iluminância)

WHO: organização mundial de saúde

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO 16

1.1 DIABETES MELLITUS 16

1.2 DIABETES E VISÃO 19

1.2.1 Alterações estruturais na retina *19*

1.2.2 Alterações funcionais *27*

2 JUSTIFICATIVA 35

3 OBJETIVOS 36

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 36

4 MATERIAIS E MÉTODOS 37

4.1 PARTICIPANTES 38

4.2 PROCEDIMENTOS 41

4.2.1 $_{mf}$ERG *42*

4.2.2 Perimetria visual *44*

4.2.3 Sensibilidade ao contraste com avaliação das funções magnocelulares e parvocelulares. Teste do pedestal *46*

4.2.4 VISÃO DE CORES *50*

4.3 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE DOS RESULTADOS 52

5 RESULTADOS 54

5.1 $_{MF}$ERG 54

5.2 PERIMETRIA VISUAL 65

5.3. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE MC E PC. TESTE DO PEDESTAL 68

5.4 VISÃO DE CORES 73

5.5 COMPARAÇÕES ENTRE TESTES 77

6 DISCUSSÃO 82

6.1 $_{MF}$ERG 82

6.2 $_{MF}$ERG E PERIMETRIA 84

6.3 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE MC E PC 85

6.4 VISÃO DE CORES 86

6.5 Detecção do dano funcional entre os diferentes testes *87*

6.6 Origem do déficit funcional *88*

6.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 91

7 CONCLUSÕES 92

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 93

APÊNDICE 102

ANEXOS 132

1 INTRODUÇÃO

A importância de se manter a integridade funcional da visão tem sido cada vez mais reconhecida como requisito para uma boa qualidade de vida, sobretudo durante a terceira idade quando é comum a alteração de diversos aspectos da visão quer seja tanto por condições fisiológicas quanto patológicas (West *et al.*, 2002).

O fenômeno visual se dá em decorrência da atividade de um conjunto altamente complexo de estruturas e tecidos neurais que vão desde o olho até uma diversidade de áreas e núcleos encefálicos e que são responsáveis pela recepção e transdução dos estímulos luminosos, seu processamento e a integração das diferentes características da uma cena ou estímulo visual – forma, cor, textura, movimento, localização e orientação espacial – que devem resultar na percepção ou experiência visual.

Dada a multiplicidade de componentes associados para gerar o sentido da visão, a análise desta função deve ser também diversificada, sobretudo no campo clínico que visa o diagnóstico e o acompanhamento de doenças que afetam a visão.

1.1 Diabetes Mellitus

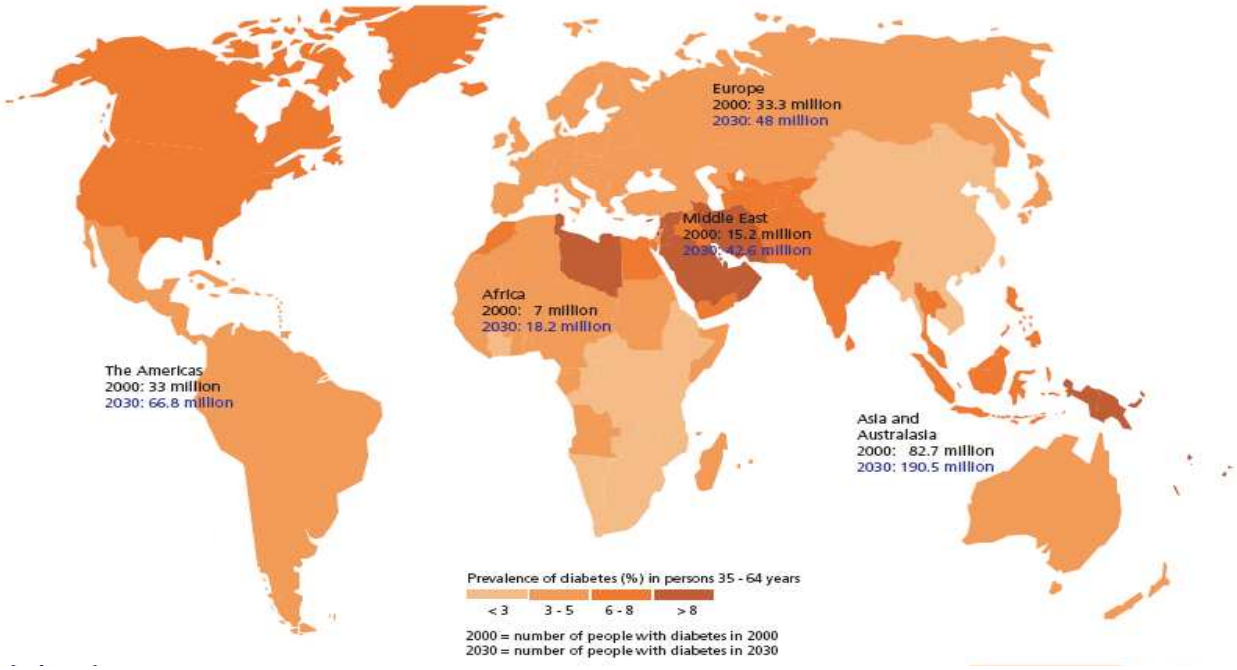
Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), a diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pela deficiência relativa ou absoluta na produção ou absorção de insulina. Entre os sinais e sintomas da DM estão: hiperglicemia e alteração do metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, que levam ao quadro clínico clássico de glicosúria, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e indisposição física. Os dois últimos, são devidos à diminuição do volume de fluido extracelular e à diminuição ou fim das reservas dos tecidos pelos processos catabólicos de lipólise e proteólise que ocorrem por conta da deficiência de insulina. (WHO, 1999).

A DM pode ser classificada em primária e secundária. Os casos cuja etiologia da deficiência de insulina não é totalmente esclarecida compõem o DM primário. O DM é considerado secundário quando a etiopatogenia da deficiência da insulina é bem determinada, como doenças pancreáticas, tumores endócrinos, toxicidade medicamentosa e gestação. Os casos de DM primária são os de maior incidência; nesta classe estão incluídas a *diabetes* tipo 1 e 2.

A DM tipo 1 manifesta-se geralmente durante a infância e adolescência, por isso é também conhecida como *diabetes* juvenil. Trata-se de um processo autoimune no qual há lesão de células β do pâncreas, levando a deficiência relativa ou absoluta na secreção de insulina.

A DM tipo 2 (*DM* 2) tem, freqüentemente, início tardio e sua incidência aumenta com o avanço da idade. Dois fatores etiológicos coexistem na DM 2:secreção alterada de insulina e aliteração estrutural do hormônio que o torna ineficiente e leva à resistência na captação celular da insulina. Componentes genéticos também podem estar presentes e ter papel determinante no estabelecimento da doença, mas fatores comportamentais como o sedentarismo, a dieta desbalanceada, o tabagismo e o estresse tem sido considerados fatores de alto risco para o desenvolvimento da *DM* 2. (Lyssenko *et al*., 2008).

Aproximadamente 90% dos casos de *diabetes* diagnosticados em todo o mundo são do tipo 2 (Federação Internacional de *Diabetes*, 2005). Em estimativa mundial para o número de pessoas com diabetes no ano 2000 foi apontado o total 171 milhões, com projeção de que essa quantidade será de 366 milhões de pessoas em 2030 (Wild *et al*., 2004). A próxima figura reproduz o mapa de prevalência mundial de diabetes.



de Wild, 2007

Figura 1: Mapa de prevalência mundial de diabetes. Em cada região, o primeiro número representa a medida feita em 2000 e o número abaixo representa a prevalência estimada para 2030.

No Brasil, que ocupa o 8º lugar entre os 10 países com maior número de pessoas com diabetes segundo Wild *et al*. (2004), estima-se que 10 milhões de indivíduos tenham *diabetes* e que 50% destes não saibam que possuem a doença (*Sociedade Brasileira de Diabetes, 1998)*. Nos Estados Unidos 7 % da população acima de 19 anos de idade tem *diabetes.* Quando se analisa a população com idades entre 40 e 75 anos a proporção sobe para 12 % da população do país. Em 2002, o total estimado pela Sociedade Americana de Diabetes para os gastos relacionados à diabetes em todo os EUA foi de 132 bilhões de dólares (*American Diabetes Association*, 2003). No Japão a incidência de *DM* 2 em crianças e adolescentes passou de 0,2:10.000 / ano para 7,3 no período de 1976 a 1995 (Rosenbloom *et al.*, 1999). Estimativas mundiais apontam que até o ano 2010 o número de casos portadores de DM 2 será 220 milhões e até 2025 serão 280 milhões. (Federação Internacional de *Diabetes, 2005)*.

1.2 Diabetes e visão

Borramento da visão em pacientes diabéticos é comum durante estados agudos de descompensação metabólica. Isto se deve a alterações das propriedades refrativas oculares durante a hiperglicemia. Neste estado, mais água é retida no cristalino devido à alta osmolaridade do meio extracelular. Assim, sua superfície torna-se mais convexa e como conseqüência a refração da luz que passa pelo cristalino é modificada, induzindo miopia. (Fledelius & Miyamoto, 1987). No entanto, estes efeitos são reversíveis e a qualidade da visão é recuperada com o restabelecimento do controle glicêmico.

Em contrapartida, a maior parte das alterações causadas pela hiperglicemia crônica é permanente e freqüentemente traz prejuízos irreversíveis à visão dos pacientes diabéticos. Estas alterações permanentes da DM ocorrem tanto na estrutura do sistema visual quanto na sua função.

1.2.1 Alterações estruturais na retina

O conjunto de alterações anatômicas, essencialmente vasculares, que se instala na retina em decorrência da hiperglicemia crônica caracteriza a condição conhecida como retinopatia diabética.

1.2.1.1 Retinopatia diabética

A nutrição das camadas internas da retina é feita através de uma rede de vênulas e arteríolas que permeia a camada de fibras nervosas e de capilares presentes na camada nuclear interna. A presença da barreira hematorretiniana (BHR) é essencial para a integridade funcional e estrutural da retina, permitindo o fluxo molecular entre a rede de vasos e a retina sem que haja extravasamento do conteúdo vascular para o tecido.

Estruturalmente, um capilar típico é formado por células endoteliais, membrana basal e pericitos. Na RD, estas três estruturas são afetadas de forma e intensidade que variam com o estágio de retinopatia.

As células endoteliais formam a parede vascular e são unidas entre si por junções do tipo *tight*. A abertura e fechamento seletivos dessas junções intercelulares controlam a passagem de proteínas e células dos vasos para a retina. Na DM, mediadores da resposta inflamatória presentes devido à vasculopatia provocam abertura anormal das junções do endotélio, extravasamento de fluido e grande parte das modificações morfológicas observadas na retinopatia que serão descritos adiante (Joussen *et al*., 2007).

Os pericitos também têm função importante no controle mecânico do fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular e controle da divisão das células endoteliais, por meio da secreção de fatores de crescimento. Na DM ocorre morte dos pericitos. Trabalhos histológicos sugerem que a redução no número de pericitos seja a alteração histológica da RD mais precocemente observável (Cunha-Vaz, 2007). O mecanismo mais provável para a morte de pericitos é o da expressão elevada das metaloproteinases de matriz (da família das enzimas ligadoras de zinco, dependentes de cálcio) provocada pelo aumento crônico da glicemia (Joussen *et al*., 2007).

A membrana basal envolve pericitos e o endotélio, também é muito importante na manutenção da permeabilidade vascular e no processo de angiogênese, tanto fisiológico quanto patológico.

De acordo com o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) e com base nas alterações morfológicas observadas, a retinopatia diabética é classificada em: Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) e Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). A RDNP é subdividida em leve, moderada, grave e muito grave. A forma proliferativa de RD pode ser inicial, de alto risco e avançada. O edema macular pode estar presente em qualquer dos estágios de retinopatia diabética. (Cunha-Vaz & Bernardes, 2005 para revisão dos diversos sistemas de classificação).

O desenvolvimento da RDNP é está altamente correlacionado como o controle metabólico. As alterações seguidas a estas são então complicações do estagio prévio e não guardam relação com os distúrbios sistêmicos da DM ou com o controle metabólico. As modificações morfológicas presentes nos estágios leve e moderado da RDNP são o espessamento da membrana basal, a perda de pericitos e a lesão endotelial (Cunha-Vaz, 2007). Os sinais clínicos observados nesta fase são:

- Microaneurisma: um dos primeiros sinais de RD visível ao oftalmoscópio, é uma dilatação focal dos capilares retinianos que ocorre devido à perda dos pericitos;
- Exudatos duros: depósitos intra-retiníamos de lipídeos que extravasaram dos capilares em decorrência da perda das junções do tipo tight, que provocaram a quebra da barreira hematorretiniana. São alterações amareladas e com margens bem definidas próximas aos microaneurismas;
- Edema retiniano: causado pelo acúmulo de fluidos nos espaços intra e extracelulares do tecido retiniano. Os fluidos extravasam dos capilares para a retina em decorrência das alterações vasculares estruturais;
- Hemorragias intrarretinianas: presentes desde a fase inicial da RD. São causadas pela oclusão dos capilares retinianos.

Nos estágios grave e muito grave da RD não proliferativa ocorre oclusão capilar acentuada que é fator de alto risco de progressão para o estado mais grave da RD. Nesta fase as alterações microvasculares incluem pontos de dilatação e ramificação anormais. De acordo com o ETDRS, as RDNP grave e muito grave são caracterizadas por qualquer uma das seguintes alterações:

- Hemorragias intrarretinianas difusas e microaneurismas nos 4 quadrantes;
- Aumento do ingurgitamento venoso em pelo menos 2 quadrantes;
- Anormalidades microvasculares intrarretinianas em pelo menos 1 quadrante;

- exudatos algodonosos: Infartos isquêmicos na camada de fibras nervosas que ao oftalmoscópio são observados como pontos brancos superficiais e com margens imprecisas.

O estágio proliferativo da retinopatia (RDP) é o mais avançado e grave. Afora os sinais clínicos observados nas fases menos graves, na RDP observa-se a formação de neovasos na retina e/ou no disco óptico, que se estendem pela superfície da retina ou me direção à cavidade vítrea. Os neovasos possuem menos pericitos e junções intercelulares do que um capilar típico. Assim, há uma quantidade maior de fenestrações, o que favorece o vazamento de conteúdo intravascular e hemorragias. De acordo com o padrão de proliferação vascular observado, a RDP é classificada em 3 estágios:

- Inicial: presença de neovasos finos sem tecido fibroso;
- Intermediária: ocorre aumento do calibre e extensão dos neovasos com início de formação do componente fibroso;
- Progressiva: hã progressão dos neovasos com proliferação fibrovascular intensa.

1.2.1.1.a Avaliação morfológica da retina na DM: achados na Tomografia por Coerência Óptica e Angiofluoresceínografia

Atualmente, diferentes técnicas e recursos estão disponíveis para emprego na detecção, avaliação e seguimento deste conjunto de alterações morfológicas descritas anteriormente. Além da oftalmoscopia binocular indireta tradicional, exame de fundo de olho, que é parte da rotina de avaliação oftalmológica básica, os exames de angiografia fluoresceínica (AF) e tomografia por coerência óptica (OCT) são especialmente úteis no acompanhamento de pacientes diabéticos.

A AF é o método de imagem de escolha para avaliação da integridade da BHR e consiste na aquisição de fotos da retina e vasos após a injeção intravenosa de fluoresceína. A fluoresceína é um contraste vegetal e após sua injeção intravenosa, 90% de suas

moléculas ligam-se à albumina. Em condições normais o complexo contraste-proteína não é capaz de cruzar a parede vascular. Desta forma, o vazamento de fluoresceína na AF indica comprometimento da BHR.

A figura 2 mostra imagens de AF obtidas em retina normal e de com retinopatia não proliferativa.

Figura 2 : Exemplos de imagens obtidas no exame de angiografia fluoresceínica. A: retina normal. B: retina de paciente com retinopatia não proliferativa leve. Os pontos mais e*vid*entes em B indicam a presença de microaneurismas.

Com relação aos achados de OCT, desde o inicio da sua aplicação na avaliação clínica de pacientes diabéticos, no início dos anos 90, uma serie de estudos tem mostrado boa correlação entre seus resultados e os exames de biomicroscopia, AF , que são o padrão-ouro para a detecção das alterações morfológicas (veja Virgili *et al*., 2007 para uma revisão). Toth *et al.* (1997) analisaram a correspondência entre morfologia retiniana e o OCT macular. Naquela época os autores já encontraram boa correlação entre os achados observados com ambas as técnicas. Desde então a técnica vem sendo aperfeiçoada e imagens com qualidade cada vez melhor são obtidas.

1.2.1.1.b Mecanismos envolvidos no desenvolvimento da RD

Até aqui foram descritas as alterações estruturais que ocorrem na RD e os sinais clínicos que caracterizam esta condição. As causas para o seu estabelecimento, contudo,

estão relacionadas a um grande número de processos para o metabolismo da glicose ou a mecanismos afetados por ele.

Em um tecido como a retina, onde a absorção de glicose não depende de insulina e é feita exclusivamente através dos transportadores GLUT1, a concentração intracelular de glicose aumenta com a hiperglicemia e a ativação destas vias é particularmente dependente desta situação de transporte excessivo de glicose para o meio intracelular. A figura 3, a seguir, ilustra o efeito dramático do aumento da glicemia sobre a prevalência de RD em uma população de diabéticos.

de WHO, 2006

Figura 3: Relação entre a presença de retinopatia (em % da população avaliada) e o nível de glicose em jejum (em grupos de 10%).

Entre as principais vias relacionadas ao desenvolvimento da RD estão: via dos polióis; estresse oxidativo e via de glicação não enzimática. (Yoshi *et al*., 2001; Chibber *et al*., 1999; Gurler *et al*., 2000; Badr *et al*., 2000).

A via dos polióis é uma das principais vias de metabolismo da glicose. Alem deste papel, a ativação desta via provoca morte celular nos capilares da retina. Isto ocorre devido à liberação da aldose-redutase, enzima redutora de glicose em sorbitol. Em resposta à hiperglicemia, há então acúmulo de sorbitol nas células dos capilares, levando a um estado de hiperosmolaridede do meio intracelular que causa por fim diminuição na absorção de O_2, contribuindo para a hipóxia do tecido. Ainda, a liberação da aldorse-redutase contribui para o estresse oxidativo já que o processo de redução glicose→sorbitol é dependente de NADPH

– nicotinamida adenina dinucleótido fosfato – e compete com uma via antioxidante importante: a que reduz glutationa oxidada em glutationa (Cai & Boulton, 2002).

O aumento dos níveis basais de espécies reativas de oxigênio que caracteriza a situação de estresse oxidativo ocorre quando os sistemas endógenos de enzimas não são eficientes na proteção de células e tecidos contra as reações oxidativas. Trabalhos clínicos e experimentais revelaram redução dos níveis de pelo menos duas enzimas antioxidantes durante a DM (glutationa peroxidase e superóxido dismutase). Acredita-se que a própria glicose possa contribuir para o agravamento desta condição, já que em situações de estresse oxidativo, a glicose passa a ser uma fonte de espécies reativas de oxigênio (após passar por processo de auto oxidação). Entre as conseqüências do aumento na quantidade de radicais livres derivados de O2 estão prejuízo do mecanismo endotelial de vaso dilatação por inativação de oxido nítrico e aumento da atividade apoptótica nas células vasculares da retina. (Cai & & Boulton, 2002).

A glicação não enzimática de proteínas livres é um processo fisiológico que se dá por meio de reações oxidativas e não oxidativas e que aumenta com a idade (Dunn *et al*., 1991). Foi mostrado que a hiperglicemia e o estresse oxidativo presentes na diabetes levam à produção de formas irreversíveis de produtos finais de glicação avançada (AGE, de *advanced glycation end products*). Os AGE acumulam-se nas células dos capilares na retina e terminam por criar radicais livres. Além disso, os AGE colaboram para o estresse oxidativo quando se ligam a seus receptores e provocam, ocasionalmente, ativação celular constante, aumentando a geração de espécies reativas de O_2. (Cai & & Boulton, 2002).

1.2.1.1.c Epidemiologia da retinopatia diabética

Dentre os aproximadamente 5 milhões de brasileiros diabéticos que fazem algum tipo de tratamento endocrinológico, apenas metade recebe cuidados oftalmológicos apropriados. A subestimação do número de diabéticos e a parcela reduzida de pacientes que têm

acompanhamento oftalmológico adequado contribuem para que a retinopatia diabética seja líder mundial das causas de amaurose entre indivíduos da população adulta. (WHO, 2006).

No ano 2000, nos EUA, a prevalência de RD ente os diabéticos acima de 40 anos era de aproximadamente 37 %. Destes, 8% tinham RD em estagio grave, com comprometimento visual severo. (*The Eye Diseases Prevalence Research Group*, 2004).

Nos países desenvolvidos, A RD é a causa número um de cegueira em indivíduos entre 20 e 74 anos de idade, e, apenas nos Estado Unidos, é responsável por 12 % dos novos casos de cegueira surgidos a cada ano (Ciulla *et al*., 2003).

Alem dos prejuízos à visão, a presença de RD está associada com maior mortalidade dos pacientes. Estudos como o *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy e o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* mostram que os diabéticos do tipo 2 com RD têm risco 2 vezes maior de desenvolver alterações vasculares sistêmicas como o ataque cardíaco e acidente vascular encefálico (Klein *et al*., 1999; Cusick *et al*., 2005; Cheung & Wong, 2008)

1.2.1.1.d Tratamento da retinopatia diabética

O tratamento reparador para a RD disponível atualmente é a fotocoagulação a laser que reduz a chance de perda visual grave, tratando as hemorragias existentes, mas não melhora o prognóstico do paciente já que não impede que a retinopatia continue a avançar. Recentemente, tem-se focado na pesquisa de tratamentos preventivos para a RD, ao invés de tratamentos reparadores (Aiello *et al*., 2006; Harris *et al*., 1996; Napoli, 1999; Seki *et al*., 2004). Não há, contudo, tratamentos farmacológicos oficialmente aceitos atualmente.

1.2.1.2 Alterações estruturais não vasculares

Além das mudanças vasculares da retina, um número crescente de e*vid*encias indica a existência de mecanismos neurodegenerativos observados na retina de humanos e modelos animais de diabetes induzida. Entre os mecanismos estão: apoptose de células ganglionares, células de Muller e amácrinas (colinérgicas e dopaminérgicas), aumento da reatividade das células gliais e da microglia, alteração do metabolismo do glutamato e da expressão de proteínas ativadas em mecanismos compensatórios durante o estresse metabólico como a *αAcrystallin* e glutamina sintetase (El-Asrar, 2004; Hammes *et al*., 1995**;** Gastinger *et al*., 2006; Kerrigan *et al*., 1997; Lieth *et al*., 2000; Wang *et al*., 2007).

As alterações neurais estão presentes desde os estágios iniciais da doença, tão cedo quanto 2 e 3 semanas em ratos com diabetes induzida, precedendo consideravelmente as disfunções vasculares (Aizu *et al*., 2002, Lieth *et al*., 2000).

Por conta disso, um grande número de autores vem propondo a idéia de que a retinopatia diabética seja entendida como uma doença neurodegenerativa da retina, ao invés de um conjunto de alterações vasculares com repercussões neurais (Barber *et al*., 2003; Fletcher *et al*., 2007 para revisão).

1.2.2 Alterações funcionais

Como descrito até aqui, a RD refere-se a um conjunto de alterações vasculares da retina. Entretanto, uma série de estudos vem mostrando que além do grave comprometimento vascular que conhecidamente compromete a qualidade da visão de pacientes diabéticos, diversas alterações das funções neurais e gliais estabelecem-se ainda

antes das mudanças do sistema vascular, levando a prejuízos funcionais da visão desde estágios bastante iniciais da doença quando ainda não há alterações anatômicas detectáveis. Segue descrição das alterações funcionais encontradas em pacientes diabéticos, selecionadas dentre as que se relacionam com o presente trabalho.

1.2.2.1 Alterações do eletrorretinograma

Sabe-se que pelo menos parte dos prejuízos visuais do diabético tem origem na retina, visto que alterações de sua atividade elétrica medidas pelo eletrorretinograma (ERG) já foram extensivamente descritas (Deschênes *et al.*, 1998; Ewing *et al.*, 1998; Greenstein *et al.*, 2000; Lovasik & Kergoat, 1993; Shirao e Kawasaki, 1998; Tzekov & Arden, 1999; revisão em Scholl & Zrenner, 2000). Os potenciais oscilatórios (OP) do eletrorretinograma de campo total ($_{ff}$ERG) resultam da atividade de retro- e ântero-alimentação entre células amácrinas, bipolares e ganglionares (Wachtmeister, 1998), e sua alteração, mais freqüentemente o aumento da latência do OP_1, constitui sinal clássico do comprometimento vascular da retina causado pela diabetes mas pode também estar presente em até 30% dos diabéticos sem retinopatia (Bresnick *et al.*, 1984; Bresnick & Pala, 1987; Gualtieri *et al.*, 2004; Hancock & Kraft, 2004; Shirao & Kawasaki, 1998). Este tipo de alteração funcional encontrada no $_{ff}$ERG é associada à perda de células amácrinas dopaminérgicas (Holopigian *et al.*, 1994; Wachtmeister, 1998).

Li *et al.* (2002) utilizaram medidas de $_{ff}$ERG e da expressão da GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) pelas células de Muller para avaliar a função retiniana e acompanhar o desenvolvimento da RD em ratos com DM induzida. Duas semanas após o inicio da diabetes, já eram observadas alterações do ERG, sobretudo da onda b. A expressão da GFAP, no entanto, manteve-se normal até o final da 6ª semana. Os autores concluem que muito pouco tempo após o início da DM, já ocorre comprometimento funcional da retina. As

alterações podem ser medidas pelo ERG, mas não pelos índices de função celular avaliados no trabalho.

Se já havia um grande número de evidências indicando déficit funcional na ausência RD a partir dos resultados de $_{ff}$ERG (Bresnick *et al.*, 1984; Bresnick & Pala, 1987; Deschênes *et al.*, 1998; Ewing *et al.*, 1998; Greenstein *et al.*, 2000; Gualtieri, 2004; Hancock & Kraft, 2004; Lovasik & Kergoat, 1993; Scholl & Zrenner, 2000; Shirao & Kawasaki, 1998; Tzekov & Arden), o advento dos registros de eletrorretinograma multifocal – $_{mf}$*ERG* (Sutter & Tran, 1992) vem possibilitando o acesso a respostas retinianas não disponíveis até então. O $_{mf}$*ERG* permite o registro simultâneo da atividade de múltiplas áreas da retina ao invés de fornecer um sinal único que reflete a atividade média de toda a retina, como ocorre nos outros tipos de ERG. Para base teórica e conceitos fundamentais sobre o $_{mf}$*ERG* consulte o apêndice A deste volume.

Diferenças entre regiões centrais e periféricas da retina sejam estruturais como densidade de fotorreceptores, convergência de receptores para células ganglionares ou funcionais como na visão de cores, detecção de *flicker* fotópico e escotópico (De Monasterio *et al.*, 1985; Tyler, 1987) refletem-se não apenas em sua resposta fisiológica, mas também no curso de diferentes processos patológicos. Na rotina clínica, a análise da localização de áreas na retina ou campo visual com redução de sensibilidade é de grande importância para a caracterização de doenças e não raro constitui dado essencial para o estabelecimento de diagnósticos.

Um dos primeiros trabalhos de avaliação do $_{mf}$*ERG* em pacientes diabéticos com e sem retinopatia foi o de Palmowski *et al.* (1997). Nos pacientes com RD os autores encontraram redução de amplitude e aumento de latência significativos nos registros de 1ª e 2ª ordem do exame. Nos pacientes sem RD, foram encontradas alterações significantes apenas nos registros de 2ª ordem. Os autores concluíram que alterações funcionais na retina interna sobretudo na camada de células ganglionares estão presentes antes de haver alterações detectáveis na função da retina externa ou na microvasculatura da retina.

Aumento na latência nos componentes de 2ª ordem do $_{mf}$ERG foi encontrada também por Tyrberg *et al*. (2005).

A partir de então, um grande numero de artigos tem sido publicados na área. Entre os resultados, alterações de latência têm sido apontadas como a medida mais sensível para detecção de alterações funcionais observadas na presença de retinopatia ou mesmo antes de seu estabelecimento (Fortune *et al*., 1999; Han *et al*., 2004a; Tyrberg *et al*, 2005).

Tyrberg *et al*, (2008) verificaram que latências aumentadas no $_{mf}$ERG correlacionaram-se com aumento da área macular isquêmica. Em sua conclusão, os autores afirmam que as alterações de função neuronal avaliadas no $_{mf}$ERG precedem consideravelmente o surgimento de edema macular e comprometimento da acuidade visual.

O caráter preditivo das alterações do $_{mf}$ERG para o aparecimento de retinopatia em áreas especificas da retina foi reportado por Han *et al*. (2004b) que desenvolveram, a partir de dados de latência do $_{mf}$ERG e dados clínicos dos pacientes (glicemia, tempo de diabetes e presença de RD), um modelo multivariado de alta sensibilidade (86%) e especificidade (84%) para predição das áreas mais susceptíveis ao surgimento de alterações vasculares no período de um ano.

1.2.2.2 Achados no campo visual

Os exames de perimetria computadorizada (*vide* apêndice B para detalhes) vêm sendo aplicados em diversos trabalhos com pacientes diabéticos.

Trick *et al*, (1990) observaram redução significativa da sensibilidade de pacientes com DM 1 e 2 come sem retinopatia indicada pelos índices MD e PSD da perimetria branco/branco.

Em 1994, Lutze e Bresnick (Lutze & Bresnick, 1994) avaliaram diabéticos tipo 1, com e sem retinopatia, usando SAP e SWAP e encontraram que apenas a SWAP teve resultados significativamente correlacionados ao nível de retinopatia dos pacientes.

Para a avaliação do edema macular diabético, Hudson *et al*. (1998) examinaram 24 pacientes diabéticos nas estratégias SAP e SWAP e encontrara que o segundo protocolo detectou 66% mais alterações que o primeiro. Neste mesmo estudo, os autores reportam que a topografia e forma do defeito de campo encontrado na perimetria coincidiram com o mapeamento clínico feito durante o exame fundoscópico.

Limiares medidos no exame com estratégia azul/amarelo (SWAP) foram significativamente piores que os de grupos controle em trabalhos que avaliaram pacientes com DM 1 com e sem retinopatia (Nomura *et al*., 2000; Remky *et al.*, 2003). A redução de sensibilidade medida com esta estratégia foi consideravelmente maior do que a observada com o exame branco/branco - 2,8 dB contra 0,46 dB (Remky *et al.*, 2003).

Com base nos dados da literatura disponível, conclui-se que a SWAP é um método de perimetria com maior sensibilidade para a detecção de alterações no campo visual em pacientes diabéticos, correlacionando-se significativamente com achados fundoscópicos. Há ainda na literatura, e*vide*ncias de que a SWAP seja especialmente útil e sensível na detecção de áreas isquêmicas. Remky *et al*., (2000) compararam o desempenho na perimetria dos 10º centrais (SAP e SWAP) de pacientes diabéticos sem edema macular e diferentes níveis de retinopatia com a aparência da rede capilar perifoveal observada na AF e observaram que apenas os limiares medidos na perimetria SWAP correlacionaram-se significativamente com o tamanho da zona foveal avascular.

Ainda, o exame de perimetria tem sido empregado em associação com medidas da atividade elétrica sobre as mesmas áreas da retina para a avaliação clínica sobretudo de pacientes com *diabetes* e glaucoma. A comparação entre mudanças observadas com o campo visual e o $_{mf}$*ERG* tem mostrado que ha graus variados de concordância entre os resultados de cada teste, dependendo do parâmetro do $_{mf}$*ERG* e da doença considerados (Greenstein *et al*., 2000; Han *et al*., 2004; Hood *et al*., 2000; Seiple *et al*., 2002).

1.2.2.3 Alterações da sensibilidade ao contraste acromático

Diminuição da sensibilidade ao contraste acromático ou de luminância (SC) em pacientes diabéticos com e sem retinopatia tem sido relatada em diversos trabalhos (Bangstad *et al.*,1994; Dean *et al.*,1997; Della Sala *et al.*, 1985; Di Leo *et al.*, 1992; Harris *et al.*, 1996, Trick *et al.*, 1988).

A natureza dos prejuízos da SC na diabetes não é totalmente conhecida. Sabe-se que a redução da SC não se correlaciona com a acuidade visual, podendo estar significativamente reduzida mesmo nos pacientes com boa acuidade. (Bangstad *et al.*, 1994; North *et al.*, 1997; Hyvarinen *et al.*, 1983). Sabe-se também que a respeito da correlação da presença e magnitude das alterações de SC com controle glicêmico, duração da doença e idade, os achados são controversos. Correlação significativa entre as alterações funcionais e medidas de hemoglobina glicada (HbA1c) foi relatada em diversos trabalhos (Banford *et al*, 1994; Bangstad *et al*, 1994, North *et al.*, 1997). No entanto, Banford *et al*. (1994) apresentaram um índice negativo de correlação enquanto Bangstad *et al*. (1994) e North *et al*. (1997) , um índice positivo. Por outro lado, outros autores não encontraram correlação significante em seus trabalhos (Trick *et al.*, 1988; Brinchmann-Hansen *et al.*, 1993).

A respeito da gravidade e permanência do dano na SC, há relato de que a redução de sensibilidade seja parcialmente reversível, com recuperação da discriminação reduzida de pacientes diabéticos (n = 12) para valores normais após hiperóxia induzida por inalação de O_2 [100%] (Harris *et al.*, 1996).

Quanto aos parâmetros afetados na avaliação da SC, as reduções tem sido observadas para freqüências espaciais baixas, médias e altas (Trick *et al*, 1988; Di Leo *et al.*, 1992; Ghafour *et al*, 1982). Em estudos de medidas feitas tanto com estímulos estáticos quanto dinâmicos em diferentes freqüências temporais, as medidas estáticas foram mais afetadas e considerada mais sensíveis para detecção de alterações (Di Leo *et al.*, 1992).

Com base nos achados anteriores, mencionados acima, pode-se concluir que há indícios de redução da sensibilidade ao contraste acromático, mediada tanto pela via MC quanto PC (para detalhes consulte o apêndice C deste volume). No entanto, nenhum dos trabalhos mencionados teve como objetivo a avaliação deste aspecto em específico e não discutem como seus métodos separam satisfatoriamente os componentes de cada via.

1.2.2.4 Alterações da visão de cores

A visão de cores (para resumo da base teórica consulte o apêndice D deste volume) está entre as funções mais precoce e gravemente afetadas pela diabetes. A maior parte dos trabalhos descrevendo alterações deste tipo utiliza avaliação psicofísica, embora estudos de eletrofisiologia, morfologia e imunoistoquímica com repercussões acerca da visão de cores também sejam desenvolvidos em grande numero.

A primeira referencia conhecida de estudo da visão de cores em pacientes diabéticos é de Zanen (1953) *apud* Ewing *et al*. (1998). Os resultados obtidos naquela época e até os anos 1980, não indicavam consistentemente a existência de alterações da função.

Em 1984, Roy *et al*. avaliaram pacientes com DM 1 e retinopatia não proliferativa (n = 12; 33 anos de diagnóstico em média, acuidade visual 20/20), aplicando o *FM 100 hue* e encontraram pontuações maiores no grupo de pacientes em comparação a controles, mas a diferença entre grupos não foi significante. Mais tarde, utilizando os testes *FM 100 hue* e Lanthony D15 dessaturado, Roy *et al*. (1986) reportaram diferenças significantes entre a discriminação cromática de pacientes e controles.

A partir da década de 90, uma série de trabalhos utilizando métodos variados passou a apresentar achados consistentes que indicavam perda da discriminação cromática, inclusive na ausência de retinopatia. Perda da discriminação de matizes principalmente em cores dessaturadas e aumento da faixa de equalização metamérica tritan também foram detectados na ausência de retinopatia diabética, tanto em casos de DM 1 quanto em

pacientes com DM 2 (Ewing *et al*, 1998; Fong *et al*, 1999; Bresnick et a 1985, Kurtenbach *et al*., 1994; 1999; Hardy *et al*., 1992; Doucet *et al*., 1991).

Em estudos que fizeram parte do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), Fong *et al*., (1999) e Barton *et al*., (2004) avaliaram a visão de cores de 2701 pacientes, usando o teste *Farnsworth- Munsell 100 Hue Test*. Os autores identificaram um total de 13 padrões de alteração. Aproximadamente 51% dos pacientes com retinopatia não tiveram alterações da visão de cores. Dentre os que tiveram, 20% tiveram perda no eixo tritan.

Assim como em outras medidas funcionais, como na sensibilidade ao contraste e no eletrorretinograma, não há consenso estabelecido para a origem das alterações de visão de cores durante a diabetes. Por bastante tempo, os estudos de visão de cores em pacientes diabéticos apontavam perdas seletivas na via do cone S, observada como redução na sensibilidade a flicker azul e azul;amarelo (Greenstein *et al*. 1990; Terasaki *et al*., 1996), defeito de visão de cores no eixo tritan (Daley *et al*., 1987;, redução seletiva do ERG isolado para o cone S (Mortlock *et al*., 2005; Yamamoto *et al*., 1998) e apoptose seletiva de cones S (Cho *et al*., 2000). Nos estudos psicofísicos, contudo, a freqüência dos defeitos no eixo tritan variam consideravelmente entre os trabalhos – de 30 % a 80 % dos pacientes (Fong *et al*, 1999; Roy *et al*., 1986), o que pode indicar a presença de outros fatores envolvidos no mecanismo de alteração da visão de cores destes pacientes, contradizendo a noção de dano seletivo.

Contudo, o conceito da existência exclusiva de defeito no eixo tritan tem sido contestado em estudos que observaram alterações também no eixo vermelho/verde, compatíveis com prejuízo na retina interna, por meio da aplicação de diferentes métodos, em pacientes com DM 1 e DM 2, com e sem retinopatia (Kurtenbach *et al*., 1994; Feitosa-Santana *et al*., 2005, Trick *et al*., 1988; Ventura *et al*., 2003).

Deste modo, apesar de virem sendo estudados há bastante tempo, os defeitos de visão de cores na presença da diabetes ainda constituem tema não completamente

compreendido, permanecendo ainda por confirmar questões importantes. Entre elas estão o tipo de alteração presente (nos eixos de confusão vermelho/verde ou azul/amarelo), a origem do defeito funcional (retina interna ou externa) e os mecanismos que levam a ele (alteração neural ou vascular).

2 JUSTIFICATIVA

A importância da detecção precoce das alterações visuais causadas pela diabetes aumenta com o advento de tratamentos disponíveis ou potenciais (fármacos, terapia genética). Além disso, a identificação de pacientes que ainda não tenham desenvolvido a retinopatia diabética mas que tenham alterações funcionais pode ser determinante na prevenção do aparecimento da RD. Ensaios clínicos realizados nos EUA, Japão e Reino Unido mostraram que o controle rigoroso da glicemia de fato retarda o surgimento da retinopatia. Em cerca de 70% dos pacientes avaliados (DM 1 e DM 2), o controle glicêmico intenso retardou em aproximadamente 7 anos o aparecimento da RD (*The DCCT research group*, 1993; Kishikawa *et al*., 1995; *UK Prospective Diabetes Study Group*, 1998).

Desta forma, a avaliação global das funções visuais deve ser especialmente útil nos casos em que se deseja identificar os pacientes que estejam sob maior risco e precisem de controle mais rigoroso.

Sendo este o cenário em que se inserem os trabalhos de avaliações psicofísicas e eletrofisiológicas em pacientes diabéticos, vemos que ainda pouco se sabe acerca dos mecanismos responsáveis por esses prejuízos funcionais da visão presentes desde as fases iniciais da doença. Ainda, acreditamos que a aplicação isolada de técnicas eletrofisiológicas e psicofísicas tende inevitavelmente a trazer resultados insuficientes sobre o estabelecimento das alterações visuais decorrentes da *diabetes*. Então, a associação de avaliações funcionais diversas deve permitir a composição de um conjunto mais completo de informações que apontem para evidências acerca destes mecanismos.

3 OBJETIVOS

- Identificar como as alterações sensoriais da visão e da atividade eletrofisiológica da retina relacionam-se com o estabelecimento da retinopatia diabética;
- Associar os correlatos psicofísicos de funções magnocelular e parvocelular com os achados funcionais eletrofisiológicos da camada de células ganglionares e achados morfológicos da camada de fibras nervosas da retina a fim de, possivelmente, trazer informações acerca dos mecanismos de acometimento visual provocado pela *diabetes*.
- Comparar os diferentes testes aplicados e sua capacidade de detecção das alterações de função;

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos anteriormente descritos foram abordados com a aplicação de:

- Eletrorretinograma multifocal – $_{mf}$ERG – que realiza avaliação funcional da retina e pode identificar alterações nas retinas interna e externa;
- Perimetria visual, com a finalidade de correlacionar os valores de limiar no campo visual com a respectiva atividade elétrica registrada no $_{mf}$ERG ;
- Sensibilidade ao contraste de luminância segregada em resposta MC e PC – teste do pedestal – que avalia os componentes magnocelulares e parvocelulares envolvidos na sensibilidade ao contraste de luminância;
- Teste de cores de Cambridge – CCT, que avalia a discriminação de cores em todos os eixos de confusão e fornece limiares de discriminação para cada eixo, permitindo avaliação quantitativa da visão de cores.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Humana do IP – USP (processo 01/06/05, *vide* anexo A). Todos os participantes do estudo concordaram com os termos listados no termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B).

Após sessão de avaliação oftalmológica – medida da refração ocular, acuidade visual, pressão intra-ocular, biomicroscopia na lâmpada de fenda e mapeamento da retina com oftalmoscópio indireto – era verificada a possibilidade de inclusão do sujeito como participante de um dos três grupos do estudo: grupo controles (*CTRL*), grupo de diabéticos sem retinopatia diabética (*DMSRD*) e grupo de diabéticos com retinopatia diabética (*DMCRD*). A inclusão dos indivíduos em cada um dos grupos seguiu os critérios a seguir.

Foram critérios de inclusão para participação no grupo CTRL:

1. Concordância com o termo de consentimento apresentado;
2. Ausência de opacidade dos meios ópticos;
3. Ausência de doenças oculares, como glaucoma, retinopatia hipertensiva e catarata;
4. Acuidade visual mínima de 20/30;
5. Ausência de diabetes;

Foram critérios de inclusão para participação no grupo DMSRD os itens de 1 a 4 anteriores e:

6. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 estabelecido por médico especialista;
7. Ausência de retinopatia diabética apos exame clinico e angiografia fluoresceínica;
8. Ausência de edema macular diabético clinicamente significativo;
9. Foram critérios de inclusão para participação no grupo DMCRD os itens de 1 a 9 anteriores, exceto pelo item 7, já que a presença de retinopatia diabética não proliferativa leve era necessária para a inclusão neste grupo. Realização prévia de fotocoagulação a laser também foi um critério de exclusão para este grupo.

4.1 Participantes

Foram examinados 137 sujeitos: 83 indivíduos do grupo *CTRL*, 36 indivíduos do grupo *DMSRD* e 31 indivíduos do grupo *DMCRD*.

Destes, 30 controles aceitaram fazer a bateria de testes após a avaliação oftalmológica de rotina realizada para atestar que os participantes atendem aos critérios de inclusão deste estudo. Três pacientes *DMSRD* eram dicromatas e foram excluídos do grupo. Três pacientes do grupo *DMCRD* tiveram alterações retinianas detectadas no exame de OCT (tração vítreo-retiniana). Outros três pacientes do mesmo grupo foram excluídos por não terem compreendido as diferentes tarefas envolvidas nos testes psicofísicos.

Nas tabelas 1 a 3 são apresentados os dados da amostra deste trabalho, composta por: 30 *CTRL*, 36 *DMSRD* e 31 *DMCRD*.

Tabela 1: Grupo Controle. Tabela descritiva

Sujeito	Nome	Sexo	Idade (anos)	Olho examinado	Acuidade Visual
1	ALF	1	46	2	20/20
2	ALS	0	53	2	20/20
3	APS	1	48	2	20/20
4	ASS	0	54	1	20/20
5	CAB	1	60	1	20/20
6	CAL	1	34	1	20/20
7	CMA	1	30	1	20/20
8	CMR	0	29	2	20/20
9	CRB	0	43	2	20/10
10	ECS	1	47	1	20/20
11	EMS	1	38	2	20/20
12	GAS	0	32	1	20/20
13	IRS	1	39	2	20/20
14	JBC	0	26	2	20/20
15	JBS	0	45	1	20/20
16	JEA	0	54	1	20/20
17	JMS	1	58	2	20/20
18	JSR	1	47	2	20/20
19	LL	0	24	2	20/20
20	LMF	1	44	2	20/20
21	LMP	1	48	1	20/20
22	MCS	0	44	1	20/20
23	MLJ	1	49	2	20/20
24	NAV	1	36	1	20/20
25	PIS	1	35	1	20/20
26	RBJ	0	55	2	20/20
27	SAL	1	48	1	20/20
28	TAS	1	37	1	20/20
29	VMS	0	55	1	20/20
30	WK	0	58	1	20/20
Média			43.87		
Desvio padrão			9.75		
Mínimo			24.00		
Máximo			60.00		

Sexo: Masculino = 0; Feminino = 1.
Olho: Direito = 1; Esquerdo = 2

Tabela 2: Grupo de Pacientes Diabéticos Sem Retinopatia. Tabela descritiva

Sujeito	Nome	Sexo	Idade (anos)	Acuidade Visual	Tempo de diabetes (anos)	Olho examinado	Glicemia no teste	HbA (%)	Espessura foveal (um)	Volume macular (mm2)
1	ASS	0	49	20/25	10	2	136	--	150	6.49
2	CAS	1	38	20/20	4	2	128	--	152	7.52
3	CBC	1	40	20/25	5	1	150	--	--	--
4	CC	0	68	20/25	4	2	124	9.7	172	6.79
5	CFS	1	52	20/20	1	1	221	7.9	--	--
6	CVS	1	60	20/20	5	1	90	--	--	--
7	DP	1	60	20/30	7	1	136	--	151	7.14
8	EMS	1	49	20/30	9	2	141	8.1	--	--
9	EPS	1	59	20/20	8	2	126	--	--	--
10	ESO	1	70	20/30	1	2	102	7.1	144	6.52
11	FHI	0	58	20/20	7	1	136	--	164	7.28
12	GCF	0	45	20/20	6	2	131	--	204	7.43
13	JFC	0	58	20/20	8	2	268	9	--	--
14	JGP	0	49	20/30	0.1	2	132	--	--	--
15	JRS	0	66	20/20	2	1	125	--	--	--
16	JSO	0	46	20/20	7	1		--	--	--
17	JSP	1	54	20/20	8	2	256	10.2	--	--
18	LBS	0	56	20/20	10	1	190	--	--	--
19	LCA	0	45	20/20	3	1	90	--	183	7.54
20	LFA	0	70	20/20	9	1	214	--	--	--
21	LMB	1	76	20/25p	13	2	116	6.6	--	--
22	MBS	1						--	--	--
23	MCD	1	61	20/25	5	1	218	--	--	--
24	MHA	1	54	20/30	6	1	221	--	--	--
25	MID	1	64	20/20	1	1	130	--	201	7.16
26	MS	1	44	20/20	1	2	93	--	151	7.19
27	MTA	1	68	20/20	2	2	142	6.9	181	7.7
28	PJS	0	62	20/15	1	1	112	--	--	--
29	QMS	1	58	20/30-2	8	2	224	12.3	121	6.78
30	RF	0	65	20/20	20	2	130	--	163	6.22
31	RG	1	72	20/25	1	1	114	6.2	--	--
32	RHH	0	30	20/20	6	1	325	--	--	--
33	RNS	0	39	20/20	4	2	194	7.9	151	6.47
34	SLL	1	64	20/20p	5	2	172	--	--	--
35	TAP	1	50	20/20	5	1	130	--	--	17
36	VMB	0	54	20/25	8	2	150	--	--	--
Média			55.80		5.72	1.51	157.85	8.35	163.43	7.68
Desvio padrão			10.85		4.05	0.51	56.03	1.82	22.83	2.62
Mínimo			30.00		0.10	1.00	90.00	6.20	121.00	6.22
Máximo			76.00		20.00	2.00	325.00	12.30	204.00	17.00

Sexo: Masculino = 0; Feminino = 1
Olho: Direito = 1; Esquerdo = 2

Tabela 3: Grupo de Pacientes Diabéticos Com Retinopatia. Tabela descritiva

Sujeito	Nome	Sexo	Idade (anos)	Acuidade Visual	Tempo de diabetes (anos)	Olho examinado	Glicemia no teste	HbA (%)	Espessura foveal (um)	Volume macular (mm2)
1	ACC	1	72	20/30	12	2	269	--	165	7
2	ARC	1	49	20/15	5	2	410	--	137	7
3	BCS	0	63	20/25	12	2	267	7.2	--	--
4	CMS	1	65	20/30	14	1	242	--	--	--
5	EAN	1	56	20/25	20	2	199	--	182	7,15
6	ED							--	--	--
7	EM	0	61	20/25	21	1	150	--	--	--
8	EOH	0	32	20/20	1.5	1	335	10.2	183	6,8
9	FP	0	63	20/25	12	2	385	--	--	--
10	IAL	1	55	20/25	20	1	265	--	196	7,65
11	IM	0	44	20/25	8	1	377	11.5	--	--
12	INU	1	58	20/20	2.5	2	442	5	146	6,42
13	JEM	0	54	20/30	5	1	162	--	188	7,96
14	JGS	0	60	20/30	8	2	150	--	--	--
15	JRS	0	56	20/20	2	1	125	--	--	--
16	JS	0	61	20/30	10	1	122	5.8	--	--
17	JSF	1	62	20/25	4	2	309	--	--	--
18	JSO	0	61	20/30	17	1	150	--	--	--
19	JST	1	49	20/20	12	1	254	12.1	177	7,7
20	MAA	1	54	20/30	10	2	324	--	--	--
21	MAS	1	66	20/20	15	2	130	6.2	--	--
22	ML	0	61	20/30	9	2	188	--	--	--
23	MP	1	83	20/30	15	2	221	--	124	5,97
24	MPM	1	56	20/30p	8	2	210	--	136	6,89
25	NGS	1	59	20/30	3	2	299	13.3	--	--
26	OVU	0	66	20/20	4	2	190	--	--	--
27	RBS	1	65	20/30	5	1	246	--	209	7,65
28	RGS	1	67	20/20	1	1	119	--	221	7,17
29	RSL	1	54	20/20	13	2	167	--	--	--
30	WF	0	62	20/25	17	2	96	--	--	--
31	WSB	0	56	20/25	15	2	82	12.3	--	--
Média			59.00		10.03		229.50	9.29	172	7
Desvio padrão			8.96		5.92		97.63	3.23	30.75	0.00
Mínimo			32.00		1.00		82.00	5.00	124.00	7.00
Máximo			83.00		21.00		442.00	13.30	221.00	7.00

Sexo: Masculino = 0; Feminino = 1
Olho: Direito = 1; Esquerdo = 2

4.2 Procedimentos

Após anamnese e avaliação oftalmológica completa, os pacientes diabéticos foram submetidos a exame de AF para detecção e classificação do nível de retinopatia, quando presente, e de OCT para exclusão da existência de edema macular. Os participantes do grupo controle foram submetidos apenas a avaliação oftalmológica completa. Posteriormente, foram aplicados os seguintes procedimentos:

- eletrorretinograma multifocal ($_{mf}$ERG);
- Perimetria visual computadorizada branco/branco, ou SAP – de standard automated perimetry e azul/amarelo ou SWAP – de short-wavelength automated perimetry;
- Teste de visão de cores (teste de visão de cores de Cambridge);
- Teste de sensibilidade ao contraste MC e PC (teste do pedestal).

Os procedimentos listados acima foram aplicados em um dos olhos do sujeito. Os olhos examinados foram escolhidos ao acaso, exceto pelos casos em que o olho contralateral apresentava características impeditivas ao atendimento dos critérios de inclusão no estudo. Os procedimentos listados acima foram realizados no Instituo de Psicologia da Universidade de São Paulo.

A avaliação oftalmológica dos participantes foi feita em parte no Instituo de Psicologia e parte em uma clínica oftalmológica particular, onde também foram realizados os exames de AF e OCT. O intervalo entre a realização das duas sessões de avaliação foi de, no máximo, três meses.

A seguir, descrição detalhada dos procedimentos incluídos neste trabalho.

4.2.1 *$_{mf}$ERG*

4.2.1.1 Preparação para o teste

Para a realização do $_{mf}$ERG foi feita dilatação da pupila com colírios de tropicamida 1% e fenilefrina 2,5%. Obtida a dilatação, foi feita a anestesia da córnea por meio de colírio de hidrocloreto de proparacaína 0,5% para posterior colocação do eletrodo corneal bipolar Burian-Allen (Hansen Ophthalmic Development Lab, Coralville, EUA). O aterramento do sinal foi feito utilizando-se eletrodo de cuia no lobo auricular F-E5GH (Grass Technologies, West Warwick, EUA). Em seguida, o sujeito era posicionado diante do monitor de estímulos

(ilustrado na figura 4). Após o posicionamento, o paciente era orientado a fixar o olhar no ponto de fixação e corrigir a nitidez do estímulo (por meio do controle indicado na figura), escolhendo a melhor imagem possível. A figura 4 mostra participante posicionado em frente ao monitor para realização do $_{mf}$*ERG*.

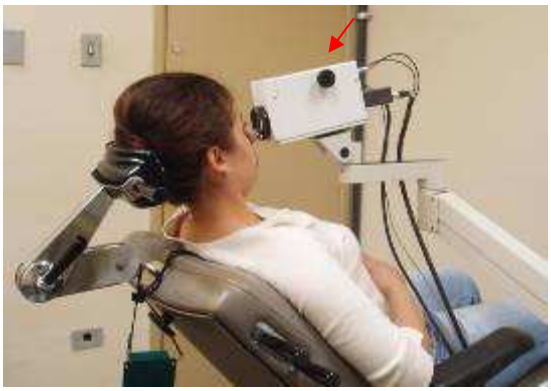


Figura 4: Participante posicionado em frente ao monitor de apresentação de estímulos usado no $_{mf}$*ERG*. A seta indica o controle para ajuste de foco do estímulo

4.2.1.2 Estimulação

O estímulo usado para o exame foi uma matriz de 103 elementos (*vide* figura 5) com área total de 50º, luminância máxima de 200 cd/m^2 e luminância mínima < 1 cd/m^2.

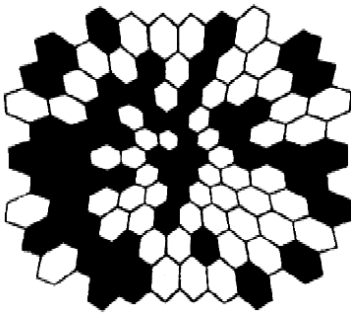


Figura 5: estímulo usado para o exame de $_{mf}$*ERG*.

Os estímulos foram gerados com programa VERIS scientific^{TM} 5.1.11X (EDI, San Mateo, EUA) e apresentados em monitor de cristal líquido, com 1,5'' e câmera acoplada para monitoramento do fundo de olho (*vide* figura 4). A taxa de apresentação de quadros foi de 60 Hz e a resolução da tela foi de 1200 x 1024 pontos. Para detalhes a respeito da

geração do estímulo e critérios para sua apresentação e análise das respostas, consulte o apêndice A deste volume.

4.2.1.3 Registro

Os sinais registrados pelos eletrodos corneal e terra foram amplificados com ganho de 50.000 vezes – amplificador 15 LT (Grass Technologies, West Warwick, EUA) – e filtrados em 10 - 300 Hz. A conversão digital do sinal analógico foi feita com placa de aquisição PCI 6025E (National Instruments, Austin, EUA).

Além do filtro online acima, foi aplicado filtro de corte em 60 Hz, após a sessão de registro (off-line).

4.2.2 Perimetria visual

Na perimetria branco/branco ou SAP foi usada a estratégia 24-2 que mede a sensibilidade em 52 pontos em uma área de 24º, modo SITA – *Swedish Interactive Threshold Algorithm* – padrão que estabelece ajustes dinâmicos dos níveis de intensidade do estímulo em função das respostas do sujeito, permitindo que a sessão de exame seja mais breve do que aquela em que se faz uso da medida padrão do limiar. Na perimetria azul/amarelo ou SWAP foi usada a estratégia 24-2, modo *full threshold*.

Ambos os exames de perimetria foram realizados uma vez em cada um dos participantes. Nenhum dos participantes, pacientes ou controles, havia sido submetido a este tipo de exame anteriormente.

4.2.2.1 Preparação para o teste

A Preparação para o teste e equipamentos utilizados é válida para ambos os protocolos. Os sujeitos foram instruídos a manter a fixação no ponto indicado durante o exame e a responder (pressionando um botão na caixa de resposta) a cada estímulo percebido. A figura 6 mostra o posicionamento do paciente diante da cúpula de estimulação.

Figura 6 : Paciente posicionado para exame de perimetria computadorizada.

4.2.2.4 Estímulo e Equipamento

No protocolo branco/branco – SAP:

- Estímulo branco;
  - Tamanho: Goldman III;
  - Intensidade máxima: 10.000 apostilb ou 295 cd/m2;
  - Duração do estímulo: 200 ms.
- Fundo branco com intensidade de 10 cd/m^2.

No protocolo azul/amarelo – SWAP foi usado o protocolo com as seguintes características:

- Estímulo azul
  - 440 ± 27 nanômetros - nm;
  - Tamanho: Goldman V ou 1.74º;
  - Intensidade máxima: 65 apostilb ou 20.6 cd/m^2;

- Duração do estímulo: 200 ms.
- Fundo amarelo com intensidade 100 cd/m^2 e de aproximadamente 530 nm.

Para a aplicação do exame de perimetria foi utilizado o analisador de campo visual Humphrey *HFA 750* (Carl Zeiss, Dublin, EUA) ilustrado na figura 6.

4.2.3 Sensibilidade ao contraste com avaliação das funções magnocelulares e parvocelulares. Teste do pedestal

Neste teste, limiares de detecção de contraste acromático foram determinados sob diferentes estados de adaptação determinados por variações na intensidade e na duração de um pedestal de luminância, o que permite isolar componentes de respostas consideradas como mediadas distintamente pelas vias MC e PC.

O teste foi originalmente apresentado por Pokorny & Smith (1997). No presente trabalho foi desenvolvida uma versão do teste original, adaptada para aplicação clínica (Gualtieri *et al*., 2008).

4.2.3.1 Estímulo e equipamento

O estímulo apresentado neste teste consistiu em um conjunto de 4 quadrados de 1º cada, espaçados por 0,05º - o pedestal - apresentado sobre um fundo de referência (*vide* figura 7). Os estímulos são apresentados de duas formas, estabelecendo dois protocolos nos quais diferentes características dos estímulos favorecem o processamento mediado por uma ou outra via visual. Os protocolos são chamados protocolo do pedestal pulsado (PPP) e protocolo do pedestal constante (PPC).

No protocolo constante o pedestal é apresentado e a partir de então permanece constante na tela. Sobre o pedestal, o estímulo de teste (um dos 4 quadrados escolhido aleatoriamente) tem incremento de luminância em relação aos outros três (na figura 7A). A

resposta observada neste protocolo é atribuída a uma atividade predominantemente magnocelular.

No protocolo pulsado, o pedestal e o quadrado de teste são apresentados simultaneamente sobre o fundo como mostrado na figura 7B. Acredita-se que a resposta observada com esta configuração de estímulo seja predominantemente parvocelular.

Figura 7 : Exemplo dos estímulos usados no teste do pedestal. A: a ilustração de um estímulo apresentado no protocolo constante. B: estímulo apresentado durante o protocolo pulsado.

Em cada protocolo, foram utilizados 3 níveis de luminância para o pedestal, um de luminância menor que a do fundo constante, um de luminância igual à do fundo e um: de luminância maior que à do fundo. Os valores de luminância do pedestal foram: 7 cd/m^2, 12 cd/m^2 e 19 cd/m^2.

O incremento de luminância sobre o quadrado de teste foi apresentado com duas durações 17 ms e 133 ms, de forma de propiciar informações adicionais para a identificação das respostas mediadas pelas vias MC e PC.

O intervalo entre estímulos foi de 3 segundos

Para fins de comparação com outros trabalhos, os valores de luminância do pedestal foram convertidos para unidades de iluminância retiniana (em log Troland –Td). A conversão de cd/m^2 para Td efetivos (medida que leva em conta o Efeito Stiles-Crawford do 1º tipo, descrito em 1933[1]) foi feita com uso das equações 60 e 65 de Le Grand (Le Grand, 1957).

A equação 60 de Le Grand, a seguir, foi obtida em observadores normais, sem alterações visuais e fornece uma estimativa para o diâmetro médio em mm para a pupila de um adulto em função da luminância.

$$d = 5 - 3 \times \tanh(0{,}4 \times \log(L))$$

Onde: d = diâmetro da pupila e L = luminância.

Após obter-se o diâmetro pupilar correspondente ao nível de luminância do teste calcula-se a área da pupila, necessária para a conversão de cd/m^2 em Td efetivos, dada pela fórmula a seguir.

$$A = \pi \times (d \div 2)2$$

Onde: A = área e d = diâmetro da pupila

A partir de então, com a equação 65, dada a seguir, calcula-se a área pupilar efetiva que tem correção para o efeito *Stiles-Crawford* de primeira ordem[1].

$$Se = A \quad (1 - 0{,}085 \quad (d2/8) + 0{,}002 \quad (d4/48))$$

Onde: Se = área pupilar efetiva. A = área da pupila. d = diâmetro da pupila

Finalmente, o valor do limiar em unidades de Troland efetivo (Td_{ef}) é dado por:

$$Td_{ef} = L \times Se$$

Onde: L = luminância. Se – área pupilar efetiva

[1] Efeito *Stiles–Crawford:* a luz é cada vez menos absorvida efetivamente pelos fotorreceptores quanto mais distante do centro da pupila ela incide.

Os padrões apresentados no teste foram reproduzidos em um monitor *Trinitron GDM-F500T9* 21″ (Sony®) com taxa de apresentação de quadro de 100 Hz e resolução 800 x 600 pontos, utilizando-se um microcomputador tipo PC com placa gráfica VSG *2/5* (CRS, Kent, UK).

A apresentação de estímulos e gerenciamento dos experimentos foi feita com programa desenvolvido em nosso laboratório. O programa foi escrito em linguagem Visual Pascal (Delphi 7.0, Borland Software Corporation®, Austin, EUA) e utilizou funções exclusivas da biblioteca de estímulos disponibilizada pela placa de vídeo utilizada (VSG 2/5, CRS Ltd). O programa permite manipular todas as variáveis do teste e calcular limiares para quaisquer configurações determinadas. O cálculo dos limiares foi feito seguido o método psicofísico da escada dupla, a cada resposta correta a luminância do estímulo se aproximava da luminância do pedestal até que seja detectado o nível limiar. A duração da medida do limiar levava em conta o número de reversões da resposta. Uma reversão ocorria quando um erro era precedido por um acerta na tentativa anterior ou *vice-versa*. A seqüência de cálculo de um limiar era interrompida ao se atingir 11 reversões de resposta. Para o cálculo final do limiar eram considerados apenas os valores das seis últimas reversões.

4.2.3.2 Preparação para o teste

Para a realização do teste do pedestal os sujeitos foram posicionados a 2,5 metros do monitor de apresentação. Após o posicionamento, o sujeito era submetido a um período de adaptação por 3 minutos a uma tela homogênea com 12 cd/m^2 de luminância. Após o período de adaptação, dava-se início ao teste.

A tarefa do sujeito seguiu o método da escolha forçada de 4 alternativas e consistiu em indicar, utilizando os botões de um caixa de controle, a posição do quadrado no qual ocorreu o *flash*. A tarefa era a mesma em ambas as condições de pedestal – pulsado ou constante.

4.2.4 VISÃO DE CORES

Para avaliação da visão de cores foi aplicado o Teste de cores de Cambridge (CCT). O CCT é um teste psicofísico e computadorizado desenvolvido por Mollon e Reffin (para detalhes, Mollon & Reffin, 1989; Regan *et al*., 1994, Ventura *et al*., 2003a).

4.2.4.1 Estímulo e Equipamento

O CCT utiliza o C de Landolt como estímulo. Aos estímulos apresentados são aplicados os recursos de ruído de luminância e de forma a evitar detecção de contorno de bordas ou de diferença de luminância, garantindo que a identificação da figura sobre o fundo seja baseada apenas em diferenças de cromaticidade. A figura 8 mostra exemplo do estímulo.

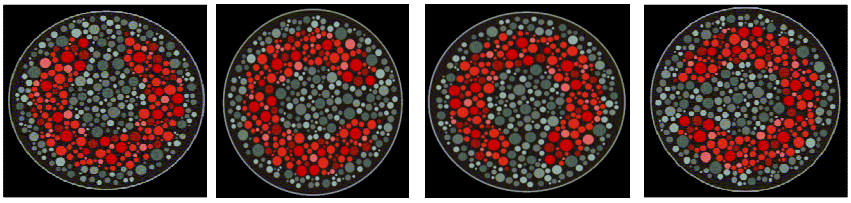


Figura 8: Exemplo de estímulo apresentado no teste de visão de cores. A tarefa do participante consiste em indicar a posição da abertura do estímulo. A cada resposta correta, a cor do estímulo aproxima-se à do fundo e a cada resposta incorreta, distancia-se.

Os estímulos tinham 5,4º de diâmetro externo, 2,75º de diâmetro interno e a abertura correspondia a 1,25º. A luminância dos discos que formam o estímulo variava aleatoriamente entre 6 níveis, com máximo de 4 cd/m^2 e máximo de 18 cd/m^2.

A posição da abertura do C mudava a cada nova apresentação, podendo estar à direita, esquerda, para cima ou para baixo. Inicialmente, a cromaticidade da figura é bastante diferente da do fundo, pois é grande a distância no diagrama de cromaticidade CIE entre as cromaticidades do ponto de onde parte o vetor (coordenada que representa a cor do fundo) e o ponto onde o vetor termina (coordenada que representa a cor da figura). Esta

distância diminui a cada resposta correta que o paciente der, e dobra a cada resposta incorreta – com limites de cor determinados pelo Gamut do monitor – assim a cor do estimulo torna-se sucessivamente mais próxima da cor do fundo, até que seja determinado o ponto dentro do diagrama que corresponda ao limiar de discriminação entre fundo e figura.

A medida do limiar foi feita em dois tipos de procedimento. Teste dos três vetores e teste das elipses. No primeiro são medidos limiares de discriminação cromática ao longo de um eixo protan, um eixo deutan e um eixo tritan. No segundo, elipses de discriminação (derivadas de medidas obtidas em no mínimo 8 e no máximo 20 vetores) podem ser medidas em diversos pontos (até 5) ao longo do diagrama de cromaticidade CIE. A análise quantitativa dos parâmetros das elipses, sobretudo sua área e ângulo permitem ao examinador identificar até mesmo os graus mais leves de discromatopsia.

Os estímulos foram gerados com programa Cambridge Colour Test (CRS ^{Ltd}, Kent, UK), instalado em micro-computador *Dimension X7s T600 (Dell ,UK).* A apresentação do teste foi feita em monitor 21˝ , *Trinitron GDM-F500T9* (Sony®) com taxa de apresentação de quadro de100 Hz, resolução de 800 x 600 pontos e Gamut determinado por:

- Vermelho: x= 0,610; y= 0,0340;
- Verde: x= 0,280; y= 0,595;
- Azul: x= 0,141; y= 0,070;

4.2.4.2 Preparação para o teste

Para a realização da avaliação da visão de cores o sujeito foi posicionado a 2,5 metros do monitor de apresentação dos estímulos. A figura 9 mostra um sujeito em situação de teste.

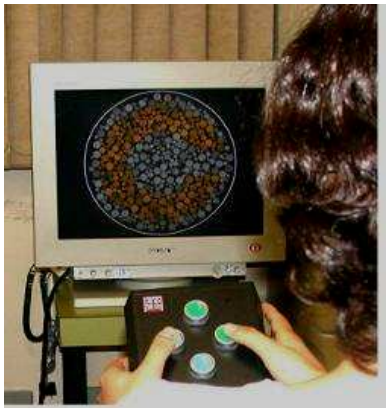


Figura 9: Simulação da situação de teste com sujeito posicionado à frente do monitor segurando a caixa de respostas.

4.3 Tratamento dos dados e análise dos resultados

Os dados colhidos foram originalmente armazenados em planinhas eletrônicas (Microsoft Excel® 2007. Redmond, EUA) e os cálculos estatísticos foram realizados por meio dos aplicativos estatísticos Statistica (StatSoft®,Tulsa, EUA) e MedCalc® (MedCalc Software. Mariakerke, Bélgica).

A comparação entre grupos foi feita para cada teste por meio de *ANOVA* e *Tukey test post hoc*. A adesão dos dados à curva normal foi verificada com o teste Kolmogorov-Smrrnov. Nos casos de falha no teste de normalidade, o histograma de distribuição dos dados foi examinado e a partir de então foi feita a opção de se manter a análise paramétrica por meio da *ANOVA*. Nos casos em que houve descarte parcial dos resultados ao final de cada teste (os critérios constam da seção de resultado), os pontos foram considerados como dados perdidos.

A comparação entre testes foi feita com análise de curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Para esta análise, verificou-se o desempenho individual de todos os participantes em cada um dos testes. Os valores de referencia para classificação dos resultados em normal ou anormal corresponderam ao percentil 95% calculado a partir dos

dados do grupo controle. Com a entrada dos parâmetros de cada teste e a quantidade de parâmetros alterados para cada indivíduo, as curvas ROC foram traçadas com diferentes níveis de critério para os quais diferentes índices foram calculados. Os índices considerados para cada teste foram os recomendados pelo programa estatístico. A seguir, os parâmetros considerados em cada teste:

- $_{mf}$ERG: amplitudes e latências de N_1, P_1 e N_2 medidos na fóvea, a 5º , 10º , 15º, 20º e 25º. Total de 36 valores;
- Perimetria SAP e SWAP: limiar foveal, índices MD e PSD e a quantidade de pontos ao longo do campo visual cujo limiar tinha probabilidade < 5 % de ser encontrado na população normal. Total de 4 valores;
- Sensibilidade ao contraste MC e PC: limiares medidos em 3 intensidades de pedestal e 2 durações de estímulo para cada protocolo. Total de 12 valores;
- Visão de cores: limiares protan, deutan e tritan e valor de área da elipse de discriminação cromática. Total de 4 valores.

Depois da obtenção das curvas para os diferentes testes, foi feito teste de comparação das áreas sob as curvas. A área sob a curva indica a relação entre as taxas de resultado verdadeiro-positivo e falso-positivo do teste, ou seja, com que probabilidade um paciente escolhido aleatoriamente na amostra tem resultado pior (com maior suspeita de diagnóstico da doença) do que o observado em um participante do grupo controle, escolhido aleatoriamente.

Para análise da freqüência de resultados alterados em cada teste, os resultados de cada participante em cada teste foram classificados como normal ou alterado, com base nos mesmos valores de referência (percentil o5% dos dados controle). Para a classificação de alterado, o resultado do participante deveria ter no mínimo 40% dos parâmetros do teste alterados (critério escolhido arbitrariamente).

Para a verificação da correlação entre os parâmetros de cada teste aplicado e os índices clínicos foi feita análise de correlação de Spearman.

Em todos os testes de análise estatística, o valor de alfa (α) considerado para rejeitar a hipótese de nulidade foi igual ou maior que 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 $_{mf}$ERG

No $_{mf}$ERG apenas os resultados de 14 participantes do grupo controle puderam ser incluídos na análise final. Os resultados dos outros participantes foram excluídos por diferenças nos parâmetros de registro (10) ou por excesso de ruído no registro final (6). Também pela má qualidade do registro, foram excluídos os resultados de 02 pacientes do grupo DMSRD e de 05 pacientes do grupo DMCRD.

Na figura 10 estão os gráficos com as médias dos registros do kernel de 1ª ordem de cada grupo. À esquerda na figura estão mapas de densidade das respostas (amplitude de resposta/por área). À direita, estão as ondas locais geradas por cada um dos 103 elementos do estímulo. É possível notar que tanto as ondas individuais quanto as densidades de resposta do grupo de diabéticos têm menor densidade de resposta do que as observadas nos resultados dos controles, sobretudo nos registros mais centrais.

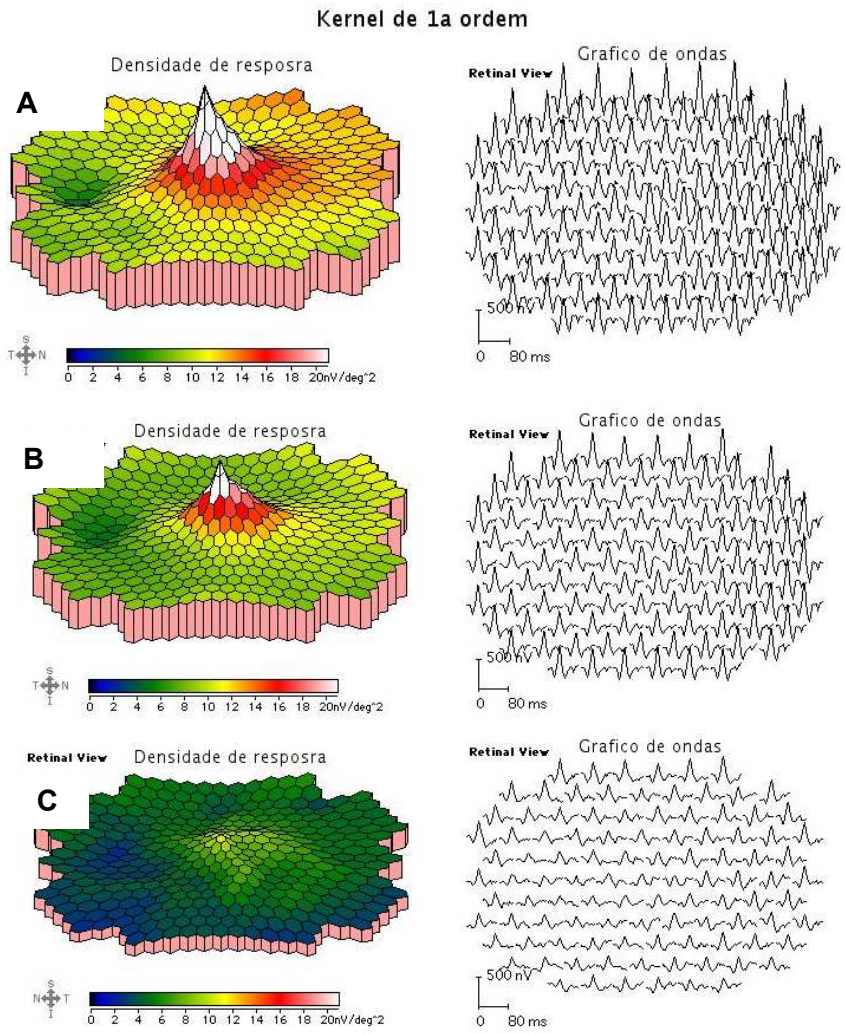


Figura 10: Média dos mapas de densidade de resposta e dos potenciais locais de cada grupo. A: controles (n = 14). B: pacientes sem retinopatia (n = 34). C: pacientes com retinopatia (n = 26). Para obtenção das médias, todos os olhos foram considerados como olhos esquerdos.

A figura 11 mostra a distribuição das amplitudes de cada um dos componentes da resposta do $_{mf}$ERG ao longo da retina. Observa-se que os mapas dos pacientes DMSRD têm redução do pico central e aumento da região em torno do disco óptico com amplitudes reduzidas. Em seguida, a figura 12 mostra a distribuição das latências dos diferentes componentes da resposta do $_{mf}$ERG ao longo da retina.

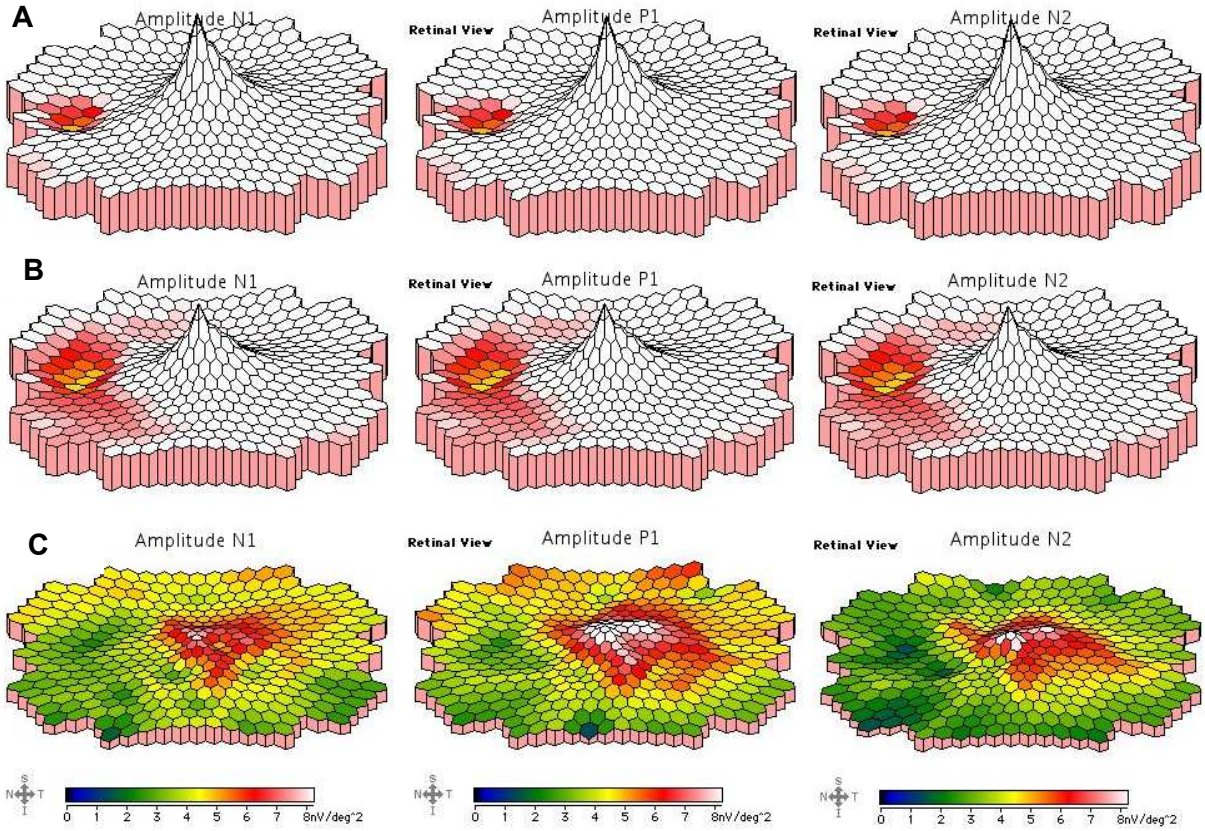


Figura 11: Distribuição retiniana das amplitudes de acordo com o componente da resposta. Médias por grupo. A: controles (n = 14). B: pacientes sem retinopatia (n = 34). C: pacientes com retinopatia (n = 26). Note a escala é a mesma para todos os mapas. Por conta da grande diferença na amplitude entre os grupos, praticamente toda a faixa de amplitudes dos registros dos grupos CTRL e DMSRD está acima do valor máximo de amplitude observada no grupo DMCRD. Para obtenção das médias, todos os olhos foram considerados como olhos esquerdos.

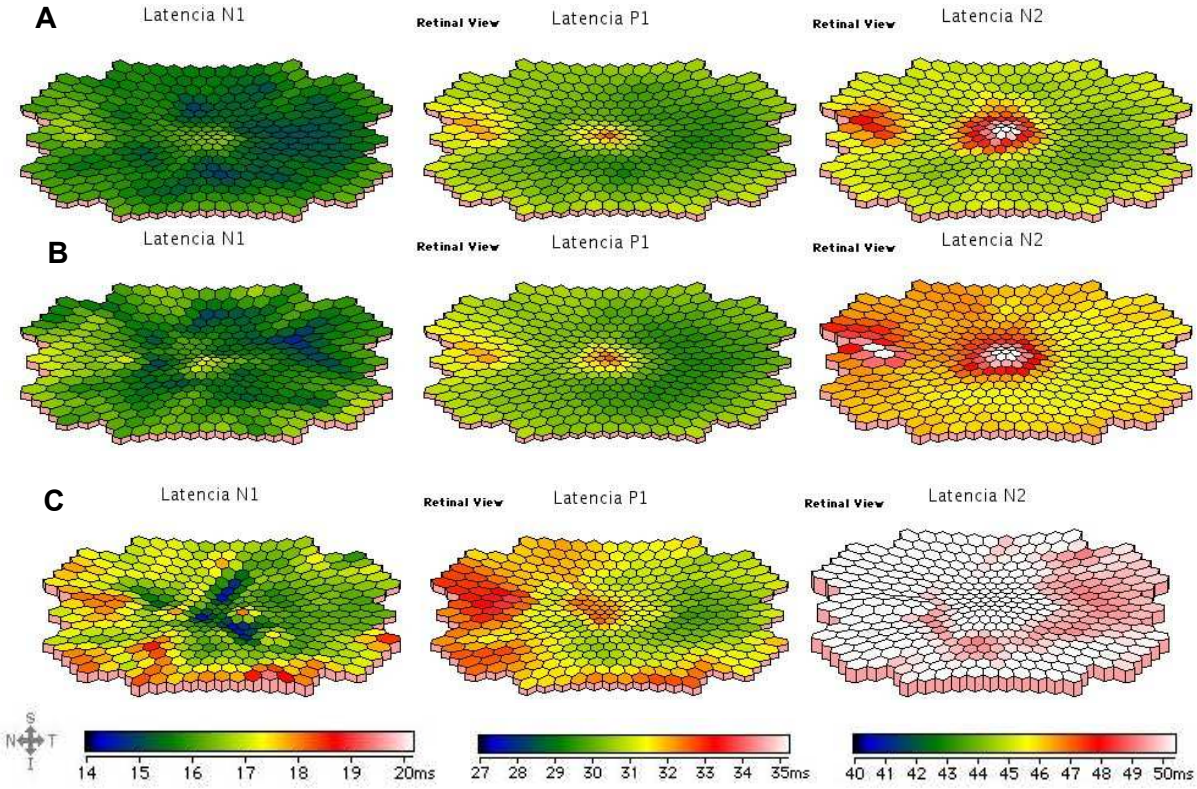


Figura 12: Distribuição retiniana das latências de acordo com o componente da resposta. Médias por grupo. A: controles (n = 14). B: pacientes sem retinopatia (n = 34). C: pacientes com retinopatia (n = 26). Para obtenção das médias, todos os olhos foram considerados como olhos esquerdos.

A figura 13 mostra as médias dos registros individuais de cada grupo agrupados por áreas de excentricidade na retina. O agrupamento das respostas em função da excentricidade pode ser útil para e*vide*nciar a existência de possíveis alterações preferencialmente centrais ou periféricas. Os anéis de excentricidade numerados de 1 a 6 referem-se respectivamente a: fóvea, 5 º, 10 º, 15 º, 20 º e 25 °. Na figura 13, a coluna da esquerda mostra os registros os traçados médios e neles observa-se que a amplitude de resposta do grupo CTRL (figura 13A) foi maior que a de ambos os grupos de diabéticos (figura 13B e 13C) em todos os componentes da onda e em todos os anéis de excentricidade. Na coluna do lado direito, os registros foram normalizados em amplitude, com o objetivo de analisar variações nas latências. Para a normalização foi utilizada a raiz quadrada da média das amplitudes da onda. Nestes registros, a diferença nas latências de resposta média dos grupos fica mais e*vide*nte e nota-se aumento na latência do $_{mf}$ERG de

ambos os grupos de pacientes, nos 3 componentes analisados e em todas as excentricidades.

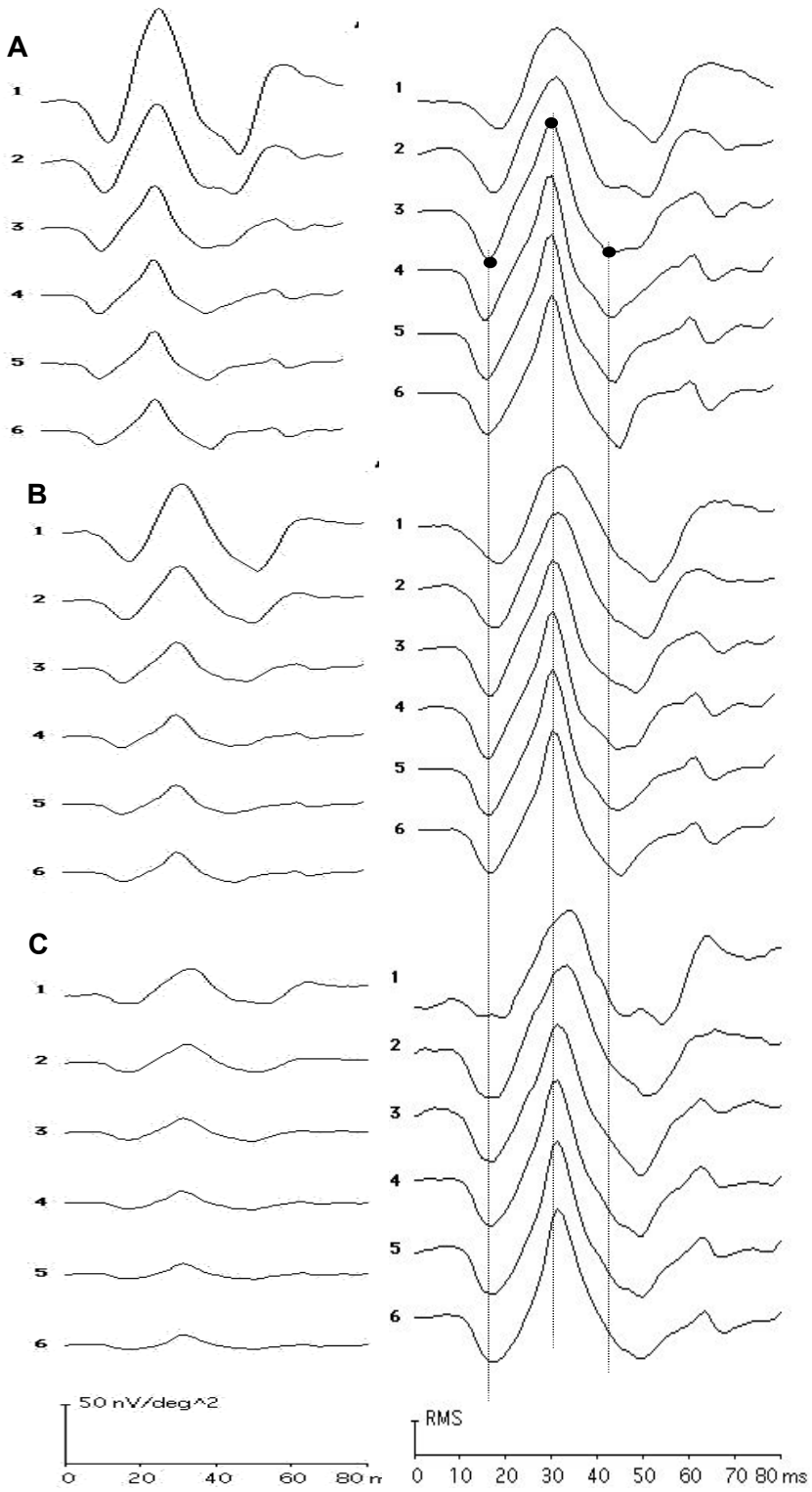


Figura 13: Medias por excentricidade retiniana. 1: 0º ou fóvea. 2: 5º . 3: 10º. 4: 15º. 5: 20º. 6: 25º.A: controles (n = 14). B: pacientes sem retinopatia (n = 34). C: pacientes com retinopatia (n = 26). Á esquerda, as ondas representam densidade de resposta. À direita, os registros foram normalizados em amplitude. Os pontos no registro 3 do quadro A na coluna da esquerda indicam os componentes N_1, P_1 e N_2. As linhas verticais partindo de cada componente mostram a posição dos mesmos componentes nas ondas dos B e C.

As tabelas 4 e 5 mostram o resultado da analise estatística dados agrupados por anéis de excentricidade, apresentados na figura 13 à esquerda.

Tabela 4: amplitudes do $_{mf}$ERG. Comparação entre grupos (ANOVA, Tukey test).

Graus de excentricidade	*Componente*	DMSRD vs CTRL	DMCRD vs CTRL	DMSRD vs DMCRD
0	N_1	*	*	ns
	P_1	ns	ns	ns
	N_2	ns	ns	ns
5	N_1	*	*	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns
10	N_1	*	*	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns
15	N_1	*	*	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns
20	N_1	*	*	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns
25	N_1	*	*	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns

* : diferença significativa na comparação entre grupos ($\alpha < 0,05$)

ns: diferença não significativa

Tabela 5: latências do $_{mf}$ERG. Comparação entre grupos (*ANOVA*, *Tukey test*).

Graus de excentricidade	*Componente*	DMSRD vs CTRL	DMCRD vs CTRL	DMSRD vs DMCRD
0	N_1	ns	ns	ns
	P_1	*	*	ns
	N_2	*	*	ns
5	N_1	ns	ns	ns
	P_1	ns	*	ns
	N_2	ns	ns	ns
10	N_1	ns	*	ns
	P_1	ns	*	*
	N_2	*	*	ns
15	N_1	ns	*	*
	P_1	*	*	*
	N_2	*	*	ns
20	N_1	ns	*	*
	P_1	ns	*	*
	N_2	*	*	ns
25	N_1	ns	*	*
	P_1	ns	*	ns
	N_2	ns	*	ns

* : diferença significativa na comparação entre grupos ($\alpha < 0,05$)

ns: diferença não significativa

Nas tabelas de 6 a 9 que seguem, estão os dados brutos do $_{mf}$ERG obtido nos pacientes dos grupos DMSRD e DMCRD, respectivamente.

Tabela 6: Dados do mfERG dos pacientes sem retinopatia.

Iniciais	Fóvea						5 graus						10 graus					
	N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2	
	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)
	19.80	52.26	32.30	140.28	55.00	91.34	18.14	30.48	31.64	78.46	53.10	31.96	17.10	22.26	31.20	60.92	50.24	22.46
	16.70	20.82	30.20	54.98	45.40	26.00	16.70	13.90	30.20	39.98	44.80	16.76	15.60	9.64	29.20	29.40	42.30	10.54
ASS	17.7	24.4	31.2	67	51	29.1	17.7	15.5	30.2	45.4	51	19	16.7	10.8	30.2	33.1	50	12.6
CAS	17.7	38.5	32.3	105.6	53.1	58.9	16.7	26.4	31.2	73.2	52.1	30.4	15.6	18.3	30.2	50.8	44.8	16.6
CBC	16.7	23.8	31.2	36.7	52.1	29.5	16.7	16.1	31.2	27.9	51	14.9	15.6	11.5	30.2	23.1	45.8	10.2
CC	17.7	18.9	29.2	21.7	43.8	8.4	19.8	8.5	30.2	11	39.6	2.2	13.5	2.5	31.2	9.7	47.9	2.8
CFVS	18.8	14.7	30.2	37.5	54.2	32.8	15.6	9.8	30.2	25.6	53.1	18.3	16.7	8.5	30.2	18	50	10.8
CVS	17.7	32.3	31.2	80.1	54.2	63.4	16.7	18.3	31.2	50.8	52.1	27.7	15.6	12.1	30.2	40.2	50	11.3
DP	16.7	20.6	30.2	50.4	51	35.5	16.7	10.1	30.2	29.8	50	21.7	16.7	7	29.2	22.6	49	12.8
EMS	16.7	15	32.3	41.8	51	24.9	16.7	9.1	31.2	25.7	51	13.3	15.6	6.1	30.2	17.1	47.9	9.8
EPS	15.6	25.1	34.4	40.9	44.8	22.2	15.6	10.6	33.3	26	51	14.4	14.6	6.1	30.2	20.7	49	12.1
ESO	15.6	8.6	30.2	17.9	45.8	3.8	15.6	5.6	31.2	15.4	45.8	4.2	14.6	5	30.2	14.2	45.8	3.3
FHI	20.8	40.8	32.3	107.7	54.2	63.4	17.7	18.6	31.2	52.4	52.1	25.3	16.7	10	30.2	29.5	50	11.7
GCF	18.8	34.9	33.3	118	56.2	85.1	17.7	26.2	31.2	76.3	54.2	27.7	15.6	20.5	31.2	55.3	42.7	16.2
GHM	17.7	17.8	34.4	37.1	53.1	10	16.7	9.6	31.2	25.7	52.1	9	16.7	9.2	32.3	25.8	45.8	7.6
JFC	15.6	8.5	30.2	29.5	45.8	15.6	15.6	8.6	30.2	25.2	46.9	12	15.6	8.2	30.2	22.1	45.8	9.6
JGP	16.7	15.4	33.3	44.4	52.1	37.9	17.7	10.4	30.2	31.3	51	22.8	16.7	7.6	31.2	23.9	50	14.8
JRS	17.7	21.5	31.2	59.2	53.1	26.7	15.6	14.5	31.2	39.3	51	13.1	15.6	10.9	30.2	31.3	50	8.3
JSO	16.7	13.6	32.3	22.5	54.2	14.9	15.6	11.6	32.3	17.3	53.1	9.6	16.7	9.4	31.2	13.8	52.1	5.4
JSP	17.7	21.3	32.3	41	54.2	32.3	16.7	14.4	32.3	26	53.1	18.7	16.7	10	31.2	20	52.1	10.8
LBS	16.7	44	32.3	128.2	53.1	56.8	16.7	24.6	32.3	72.9	52.1	32.3	15.6	18.6	31.2	56.7	51	18.2
LCA	18.8	25.8	32.3	73.8	51	43	16.7	17.4	30.2	50.3	50	25.5	15.6	12.9	30.2	38.9	47.9	16.2
LFPA	19.8	44.6	30.2	111	54.2	52.8	16.7	22	30.2	60.8	43.8	23.4	16.7	16.9	31.2	44.7	43.8	14.6
LMB	15.6	8.2	30.2	12	50	9.1	16.7	7.3	32.3	10.6	51	7.7	16.7	5.7	32.3	9.5	51	5.6
MBS	17.7	19.2	33.3	52.4	53.1	34.7	16.7	12.5	32.3	35	52.1	21.9	16.7	8.4	30.2	24.9	51	14.9
MCD	15.6	14.4	31.2	46.8	51	27.8	15.6	10.9	31.2	34.9	50	20.7	15.6	8.7	30.2	27.3	49	15.6
MHA	16.7	17.8	30.2	28.8	43.8	23.8	15.6	13.5	30.2	22.9	43.8	17.9	14.6	10.4	30.2	19.8	44.8	13.4
MID	17.7	11.9	33.3	33.8	52.1	24.8	16.7	9.2	30.2	25.4	49	14.2	16.7	6.6	30.2	18.9	49	8.6
MS	13.5	25.9	33.3	57.4	57.3	22.2	17.7	13.4	32.3	42.4	52.1	29.1	16.7	10.9	31.2	36.6	50	20.6
MTA	18.8	12.3	30.2	22.9	44.8	8.4	16.7	8.8	30.2	24.1	49	8.4	17.7	7.5	30.2	20.6	49	7.1
PJS	17.7	28.8	31.2	63.1	43.8	31.2	16.7	19.1	31.2	45	42.7	20.7	16.7	13.3	31.2	34.3	44.8	14.2
QMS	16.7	9.8	30.2	25.4	44.8	10.2	16.7	8.3	30.2	24.6	45.8	7.7	16.7	7.7	30.2	22.9	44.8	6.9
RF	16.7	23.2	28.1	50.9	52.1	32.7	15.6	15.3	31.2	34.5	39.6	10.6	14.6	9.2	30.2	26.2	44.8	8.2
RG	18.8	25.6	32.3	57.8	51	20.7	18.8	15.6	32.3	38.5	50	15.2	16.7	9.3	30.2	26	49	11.3
RNS	17.7	23.8	33.3	59	53.1	29.7	16.7	15.5	32.3	38.9	53.1	14.6	15.6	10.9	31.2	27.9	49	8.4
SLL																		
TP	13.5	7.9	28.1	16.7	44.8	9.3	14.6	7.2	30.2	25.1	42.7	7.6	16.7	8.4	30.2	25.5	43.8	8.3
VMB																		
Média	17.19	21.73	31.51	52.91	50.70	30.34	16.65	13.66	31.14	35.59	49.32	17.11	16.03	9.97	30.59	27.41	47.98	11.14
Desvio padrão	1.53	10.19	1.61	30.75	3.97	18.81	1.02	5.47	0.90	16.87	3.99	7.88	0.91	3.94	0.67	11.74	2.64	4.21
Mínimo	13.50	7.90	28.10	12.00	43.80	3.80	14.60	5.60	30.20	10.60	39.60	2.20	13.50	2.50	29.20	9.50	42.70	2.80
Máximo	20.80	44.60	34.40	128.20	57.30	85.10	19.80	26.40	33.30	76.30	54.20	32.30	17.70	20.50	32.30	56.70	52.10	20.60

Tabela 7: continuação. Dados do mfERG dos pacientes sem retinopatia.

Iniciais	15 graus						20 graus						25 graus					
	N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2	
	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)
	16.04	16.90	30.20	50.20	49.40	19.90	16.04	13.50	30.20	42.04	48.34	17.96	16.70	11.54	30.60	38.78	47.08	17.46
	14.60	8.06	29.20	24.02	42.30	7.54	14.60	6.10	29.20	19.72	42.96	5.26	14.60	4.76	29.80	17.62	43.80	5.50
ASS	15.6	7.3	30.2	25.5	45.8	7.6	16.7	6.8	30.2	21.8	45.8	7.1	16.7	6.4	31.2	22.4	45.8	8.6
CAS	15.6	13.8	30.2	38.6	43.8	13.1	15.6	10.6	30.2	31.7	43.8	10.3	15.6	9	31.2	29.1	45.8	10.2
CBC	15.6	8.1	29.2	19.3	44.8	8.6	15.6	6.5	29.2	16.3	44.8	7.4	15.6	6.4	30.2	15.7	45.8	8
CC	16.7	1.6	30.2	8	44.8	3.6	14.6	2	31.2	7.8	45.8	3	15.6	1.6	31.2	7.5	45.8	3.1
CFVS	15.6	6.1	30.2	14.2	50	7.7	15.6	4.3	30.2	11.9	50	5.6	15.6	4.5	30.2	11.5	47.9	4.4
CVS	14.6	9.9	30.2	33.3	44.8	7.7	14.6	7.4	30.2	28.3	64.6	7.1	14.6	7.8	30.2	30.3	45.8	8
DP	15.6	4.4	29.2	16.4	47.9	10	15.6	3.7	29.2	14.9	47.9	6.4	15.6	3.8	30.2	15.9	45.8	5.4
EMS	14.6	5.1	30.2	14.6	47.9	7.6	15.6	4.7	30.2	14.1	47.9	5.6	15.6	4.8	30.2	15.6	46.9	4.7
EPS	15.6	4.8	30.2	16.6	49	8.5	15.6	5.2	30.2	16.5	49	5.2	15.6	3.9	31.2	16.2	45.8	5
ESO	15.6	5.1	30.2	14.4	46.9	2.7	15.6	5.1	31.2	15	47.9	3	15.6	5.7	31.2	17.3	46.9	4.3
FHI	15.6	6.4	29.2	20.4	43.8	7.8	15.6	4.8	29.2	17.1	42.7	6.5	16.7	4.6	30.2	17.4	43.8	5.9
GCF	14.6	13.5	30.2	40.1	44.8	12.5	14.6	10.1	29.2	31.5	43.8	10.6	14.6	9.3	29.2	31.2	44.8	12.3
GHM	17.7	6.3	31.2	20.3	44.8	5.6	17.7	5.4	32.3	16.8	45.8	4.1	17.7	5.1	32.3	17.5	50	3.9
JFC	15.6	7.2	30.2	20.2	49	8.8	15.6	6.7	30.2	19.4	45.8	7.9	16.7	6.3	31.2	19.5	45.8	7.9
JGP	15.6	5.8	31.2	19	49	11.7	16.7	5.5	31.2	17.8	49	9.5	16.7	5.9	30.2	19.9	49	8.7
JRS	14.6	9.1	30.2	28.8	44.8	6.4	16.7	8.3	30.2	27.6	45.8	7.9	16.7	8.9	30.2	30.4	45.8	11.1
JSO	16.7	6.9	31.2	11.1	51	3.4	15.6	5.7	31.2	10.3	45.8	3	16.7	5.6	31.2	10.9	46.9	4.3
JSP	15.6	7.9	30.2	16.7	51	6.2	15.6	6.7	30.2	14.6	44.8	4.7	15.6	6.7	31.2	14.7	45.8	5.2
LBS	15.6	13.6	31.2	45.7	51	11.7	15.6	10.4	30.2	37.5	45.8	8	15.6	12.2	31.2	42.2	45.8	9.3
LCA	15.6	9.3	29.2	30.9	47.9	11.2	15.6	7.3	29.2	25.5	47.9	7.3	15.6	6.8	30.2	24.6	44.8	7.9
LFPA	15.6	13.6	30.2	39.6	44.8	14.1	15.6	9.5	30.2	30.9	44.8	12.8	15.6	8.8	31.2	30.3	45.8	14.1
LMB	16.7	4.2	32.3	7.1	52.1	2.8	17.7	3.1	33.3	4.9	79.2	1.8	18.8	2.7	35.4	4.4	79.2	2.1
MBS	16.7	5.9	30.2	18.8	50	11	16.7	5.2	31.2	16.4	50	8	16.7	4.8	31.2	16.5	50	6.7
MCD	15.6	6.5	30.2	22.5	49	12.8	14.6	6.1	31.2	21.3	49	10.1	14.6	5.9	31.2	22.1	47.9	8.2
MHA	14.6	8.7	29.2	17.3	44.8	13.4	14.6	7	29.2	16.1	44.8	12.2	15.6	6.4	29.2	15	44.8	11.6
MID	15.6	4.4	30.2	13.9	49	5.2	14.6	4	30.2	13.2	43.8	3.6	15.6	4	31.2	13.9	45.8	4.6
MS	16.7	7.9	30.2	25.7	50	12.2	15.6	7	30.2	22.9	49	8	16.7	7.2	30.2	24.1	50	6.7
MTA	16.7	6.7	30.2	21.3	50	6.3	15.6	5.5	30.2	18.5	49	5	17.7	5	30.2	18.4	49	4.4
PJS	15.6	9.8	30.2	28.3	44.8	12.7	15.6	7.9	30.2	25	44.8	12.1	16.7	7	30.2	23.4	45.8	11.4
QMS	16.7	7.3	31.2	20.9	45.8	6.4	16.7	7.1	31.2	20.4	45.8	5.4	16.7	6.3	31.2	18.9	45.8	5
RF	15.6	7.8	30.2	21.1	44.8	7.3	14.6	6	30.2	17	44.8	5.9	15.6	6.4	29.2	19.5	44.8	8.1
RG	15.6	7	29.2	21.7	47.9	7.7	15.6	5.6	30.2	18.3	47.9	5.8	16.7	5.1	30.2	17.3	49	5.2
RNS	15.6	8.6	30.2	22.2	49	5.5	15.6	6.9	30.2	18.9	49	3.7	15.6	6.7	31.2	19.2	47.9	3.9
SLL																		
TP	16.7	7.8	30.2	26.1	44.8	8.1	15.6	7.3	30.2	23.4	47.9	7.4	16.7	6	31.2	21.2	46.9	7.5
VMB																		
Média	15.77	7.60	30.23	22.37	47.34	8.47	15.68	6.34	30.38	19.52	48.07	6.82	16.12	6.11	30.80	19.82	47.57	6.99
Desvio padrão	0.74	2.84	0.68	9.10	2.52	3.25	0.81	1.98	0.89	7.14	6.62	2.80	0.91	2.03	1.08	7.47	5.82	2.91
Mínimo	14.60	1.60	29.20	7.10	43.80	2.70	14.60	2.00	29.20	4.90	42.70	1.80	14.60	1.60	29.20	4.40	43.80	2.10
Máximo	17.70	13.80	32.30	45.70	52.10	14.10	17.70	10.60	33.30	37.50	79.20	12.80	18.80	12.20	35.40	42.20	79.20	14.10

Tabela 8: Dados do mfERG dos pacientes com retinopatia

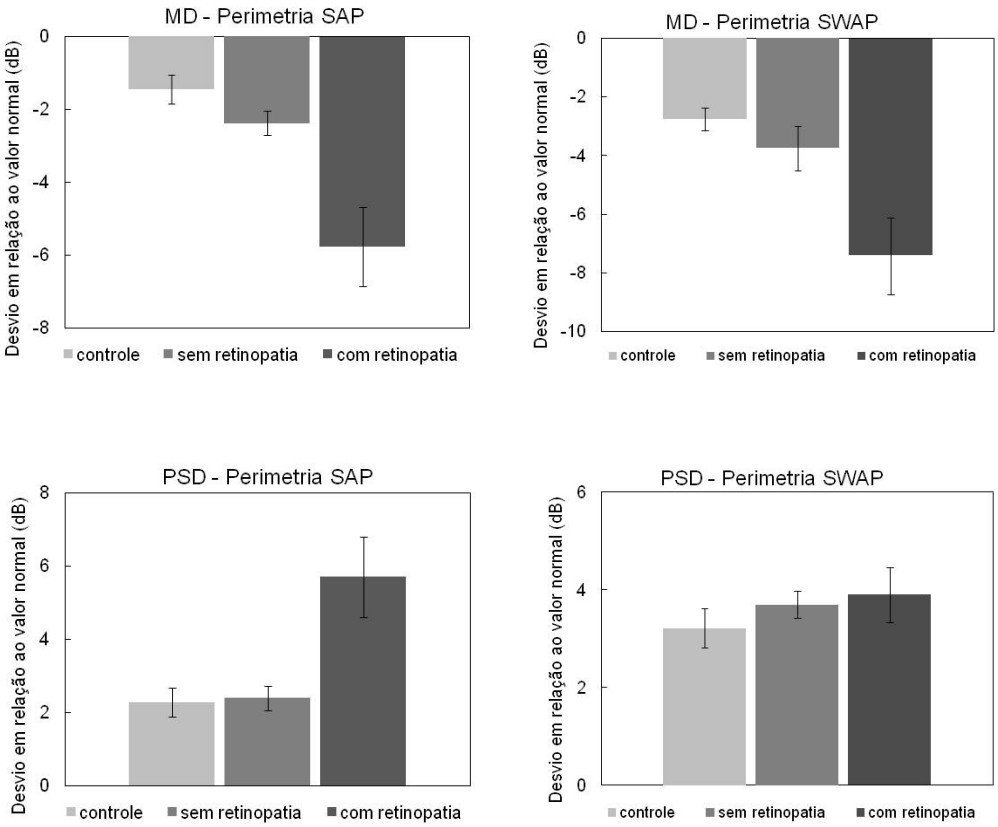
Iniciais	Fóvea						5 graus						10 graus					
	N1		P1		N2		N1		P1		N2		N1		P1		N2	
	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	plitude (nV) de	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)
	19.80	52.26	32.30	140.28	55.00	91.34	18.14	30.48	31.64	78.46	53.10	31.96	17.10	22.26	31.20	60.92	50.24	22.46
	16.70	20.82	30.20	54.98	45.40	26.00	16.70	13.90	30.20	39.98	44.80	16.76	15.60	9.64	29.20	29.40	42.30	10.54
ACC	17.7	6.5	33.3	24.7	39.6	9.7	14.6	4.6	31.2	10	52.1	2.9	14.6	4.6	31.2	11.9	50	5.7
ARC	18.8	24.9	34.4	65.9	53.1	28.5	17.7	13.2	31.2	34.8	50	13.5	16.7	8.1	31.2	22.7	51	6.1
BCS																		
CMS	17.7	18.9	33.3	35.4	53.1	30.3	17.7	13.8	32.3	25	53.1	17.7	16.7	10.9	31.2	18.4	52.1	10.5
EAN	17.7	12.4	35.4	35.9	55.2	20.1	17.7	8.2	33.3	22.3	51	10.1	16.7	6.3	31.2	16.5	51	5.6
ED																		
EM																		
EOH	14.6	11.2	30.2	31.8	51	11.5	15.6	7.7	30.2	22.4	43.8	5.9	15.6	6.3	30.2	17.2	42.7	5.5
FP																		
IAL	19.8	11.4	31.2	41.8	46.9	5.8	16.7	8.8	31.2	27.5	45.8	9.3	16.7	9	31.2	30.7	46.9	8.4
IM	19.8	25	33.3	42.6	55.2	26.1	18.8	13.9	33.3	25.6	52.1	15.1	17.7	8.9	31.2	16.1	51	9.3
INU	18.8	20.3	32.3	32	52.1	26	17.7	15.5	31.2	24.6	52.1	18.1	16.7	10.1	31.2	18.5	51	8.9
JEM	19.8	17.9	35.4	42.6	50	24.5	17.7	11.6	34.4	34.4	56.2	18.8	16.7	6.1	32.3	22.5	51	8.9
JGS																		
JRS	17.7	21.5	31.2	59.2	53.1	26.7	15.6	14.5	31.2	39.3	51	13.1	15.6	10.9	30.2	31.3	50	8.3
JS	16.7	11.8	33.3	16.8	55.2	11.5	16.7	8.5	32.3	13.3	54.2	8.4	16.7	5.9	31.2	9.7	51	5.5
JSF	16.7	10.8	31.2	18.7	49	11	17.7	6.9	32.3	14.5	49	9.5	17.7	4.5	31.2	11.1	49	6.6
JSO	16.7	10.8	31.2	29.5	49	11	17.7	6.9	32.3	21.4	49	9.5	17.7	4.5	31.2	15.6	49	6.6
JST	19.8	18.9	31.2	55.6	55.2	24.6	16.7	14.1	31.2	41.5	51	17	17.7	11.2	31.2	36.2	50	14.4
MAA	16.7	8.3	32.3	22.2	52.1	8.2	16.7	6.5	30.2	16.8	52.1	5.9	16.7	5.3	30.2	13.7	50	4.6
MAS	17.7	12.6	32.3	32	50	17	17.7	8.7	31.2	25.3	50	14.6	16.7	6.2	31.2	20	50	10.7
ML	17.7	10.8	33.3	16.9	51	12.7	17.7	8.4	31.2	11.8	51	6.8	16.7	5.1	31.2	9.5	51	4.5
MP	20.8	4.5	33.3	13.5	49	4.4	19.8	3.8	34.4	10.6	50	3.7	19.8	3.2	32.3	8.9	50	3.7
MPM	20.8	16.7	29.2	48.7	54.2	19.5	16.7	13.6	33.3	43.3	51	16	15.6	13.1	32.3	40.8	51	15.1
NGS	16.7	13.5	33.3	24.9	53.1	19.3	16.7	8.3	32.3	17.1	53.1	13.4	17.7	6.5	31.2	11.6	52.1	9.3
OVU	16.7	8.8	33.3	27.3	51	14	17.7	7.8	33.3	23.6	51	11	18.8	6.7	32.3	20.1	51	9.1
RBS	17.7	12.3	30.2	29.5	46.9	6.3	18.8	9.3	30.2	23.2	47.9	7	18.8	7	30.2	20	47.9	6.6
RGS	16.7	10.4	30.2	22.2	49	6.1	15.6	6.9	30.2	18.5	49	6.5	15.6	5.9	30.2	18.4	49	5.5
RSCL	14.6	8.6	31.2	14.4	45.8	5.9	14.6	8	30.2	12.5	45.8	4.8	14.6	6.1	30.2	12.5	45.8	4.9
WF	16.7	12.4	31.2	20.8	53.1	14	16.7	8.8	31.2	12.7	51	8.9	15.6	5.8	30.2	10	50	6.5
WSB	17.7	18.5	34.4	61.4	55.2	35.8	17.7	15.7	33.3	44.7	51	13.7	16.7	10.9	31.2	30.2	45.8	10.6
Média	17.80	13.83	32.35	33.32	51.08	16.56	17.12	9.77	31.87	23.72	50.51	10.82	16.80	7.27	31.10	19.00	49.59	7.75
Desvio padrão	1.63	5.42	1.64	15.01	3.64	8.92	1.22	3.42	1.30	10.42	2.65	4.70	1.23	2.56	0.68	8.58	2.18	2.90
Mínimo	14.60	4.50	29.20	13.50	39.60	4.40	14.60	3.80	30.20	10.00	43.80	2.90	14.60	3.20	30.20	8.90	42.70	3.70
Máximo	20.80	25.00	35.40	65.90	55.20	35.80	19.80	15.70	34.40	44.70	56.20	18.80	19.80	13.10	32.30	40.80	52.10	15.10

Tabela 9: continuação. Dados do mfERG dos pacientes com retinopatia

Iniciais	15 graus						20 graus						25 graus					
	N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2		N_1		P_1		N_2	
	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)	amplitude (nV)	latência (ms)		latência (ms)	amplitude (nV)
	16.04	16.90	30.20	50.20	49.40	19.90	16.04	13.50	30.20	42.04	48.34	17.96	16.70	11.54	30.60	38.78	47.08	17.46
	14.60	8.06	29.20	24.02	42.30	7.54	14.60	6.10	29.20	19.72	42.96	5.26	14.60	4.76	29.80	17.62	43.80	5.50
ACC	16.7	3.4	32.3	11.1	51	5.1	17.7	3.6	31.2	11.8	50	4.9	17.7	3.8	31.2	12.6	50	4.1
ARC	16.7	5.8	30.2	17.2	50	4.4	16.7	4.9	30.2	13.7	50	2.5	17.7	4	31.2	11.4	51	2.9
BCS																		
CMS	16.7	9.3	31.2	15.5	51	7.3	16.7	8.1	32.3	14.5	50	5.6	16.7	8.5	32.3	16.9	46.9	7.6
EAN	16.7	4.8	31.2	12.8	50	4	17.7	4.1	31.2	11.1	50	3.2	17.7	3.8	31.2	11.1	50	3.1
ED																		
EM																		
EOH	14.6	5	29.2	14.5	42.7	4	14.6	4	29.2	12.9	43.8	3.5	14.6	3.9	30.2	13.2	44.8	4.5
FP																		
IAL	16.7	8.2	31.2	27.4	46.9	8.6	16.7	6.4	31.2	25.6	45.8	8.9	17.7	7.4	31.2	27.4	46.9	9.8
IM	16.7	6.3	31.2	12.1	50	6.9	16.7	5.1	31.2	10	49	5	16.7	4.4	30.2	8.8	49	3.7
INU	17.7	6.9	30.2	11.5	47.9	5.3	16.7	5.1	31.2	7.3	49	2.7	15.6	4.2	32.3	5.7	75	2.8
JEM	16.7	5	32.3	17	51	8.3	18.8	4.4	31.2	13.8	50	4.9	16.7	3.9	31.2	13.8	49	3.5
JGS																		
JRS	14.6	9.1	30.2	28.8	44.8	6.4	16.7	8.3	30.2	27.6	45.8	7.9	16.7	8.9	30.2	30.4	45.8	11.1
JS	16.7	4	30.2	7.2	49	4.1	16.7	2.7	30.2	5.8	49	2.8	16.7	2.1	30.2	5.3	49	2.4
JSF	16.7	3.5	31.2	8.8	49	5.1	17.7	3.2	31.2	7.9	49	4.3	17.7	3.5	31.2	8.6	49	3.9
JSO	16.7	3.5	31.2	12.3	49	5.1	17.7	3.2	31.2	11.1	49	4.3	17.7	3.5	31.2	12.1	49	3.9
JST	15.6	9	31.2	30.6	50	8.4	16.7	6.9	31.2	24.5	50	6.6	16.7	6.1	31.2	22.5	50	6.2
MAA	15.6	4.4	30.2	12.6	49	3.7	15.6	3.8	30.2	11.8	49	2.7	15.6	3.9	30.2	12.3	45.8	3.6
MAS	16.7	4.7	30.2	14.9	50	6.5	15.6	4	30.2	13	49	4.6	16.7	4	30.2	13.3	50	3.5
ML	16.7	3.9	31.2	7.7	50	3.8	16.7	3.6	31.2	7.2	50	2.9	16.7	3.4	31.2	8.2	49	2.8
MP	20.8	2.6	32.3	6.8	50	2.6	18.8	2.1	33.3	5.5	51	1.1	18.8	2.1	35.4	5.6	53.1	1.1
MPM	16.7	9.6	31.2	34.3	50	12.7	16.7	7.2	31.2	28.1	50	9.8	17.7	5.8	32.3	23.8	50	9.3
NGS	17.7	5.4	31.2	9.2	52.1	7.4	17.7	5	32.3	8.3	51	5.6	17.7	4.8	32.3	9.2	52.1	4.9
OVU	16.7	5.8	31.2	17.7	50	7.1	16.7	5	31.2	16.1	44.8	5.5	16.7	4.4	31.2	15.1	44.8	5.1
RBS	17.7	6	30.2	18.3	47.9	5.3	17.7	5.7	30.2	18.5	47.9	4.1	17.7	5.4	30.2	19	47.9	3.7
RGS	15.6	6.1	30.2	18.6	45.8	4.4	15.6	6.1	30.2	18.6	45.8	4.7	15.6	5.4	30.2	17.8	45.8	5.2
RSCL	14.6	5.1	30.2	11.8	45.8	4.7	15.6	4.5	30.2	10.7	45.8	4.2	15.6	4.1	30.2	10.6	45.8	4.5
WF	15.6	3.6	30.2	9.4	49	5.3	15.6	3.3	30.2	7.9	49	3.4	16.7	3.5	30.2	8.2	51	2.3
WSB	16.7	7.2	31.2	22.9	44.8	7.7	16.7	5.6	31.2	18.8	45.8	5.8	17.7	5.3	31.2	17.7	45.8	5.5
Média	16.56	5.70	30.87	15.81	48.72	5.93	16.80	4.84	30.94	13.93	48.44	4.67	16.92	4.62	31.15	13.87	49.48	4.65
Desvio padrão	1.22	2.01	0.77	7.47	2.29	2.15	1.00	1.60	0.85	6.61	2.05	2.00	0.95	1.66	1.14	6.56	5.68	2.41
Mínimo	14.60	2.60	29.20	6.80	42.70	2.60	14.60	2.10	29.20	5.50	43.80	1.10	14.60	2.10	30.20	5.30	44.80	1.10
Máximo	20.80	9.60	32.30	34.30	52.10	12.70	18.80	8.30	33.30	28.10	51.00	9.80	18.80	8.90	35.40	30.40	75.00	11.10

5.2 Perimetria visual

A figura 14 mostra os dados médios observados para cada um dos grupos nos seguintes parâmetros: limiar foveal, índice MD e índice PSD das perimetrias SAP e SWAP. As médias dos grupos DMSRD e DMCRD foram baseadas nos dados de 33 e 28 pacientes, respectivamente. Em seguida, a tabela 10 mostra os resultados da comparação estatística entre os grupos. Com exceção do limiar foveal SWAP, os resultados dos pacientes do grupo DMSRD não tiveram diferença significativa em relação aos do grupo CTRL. Nas comparações entre DMCRD e CTRL e DMCRD e DMSRD observou-se diferença significativa entre todos os dados, exceto pelos índices PSD da perimetria SWAP.



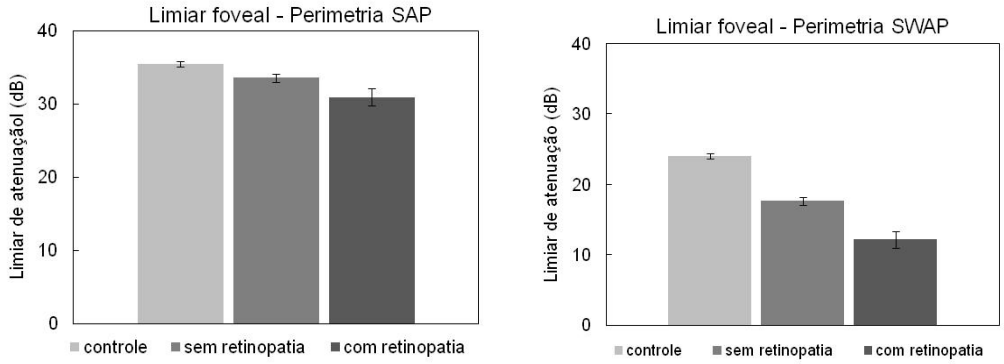


Figura 14: índices de desempenho nos exames de perimetria. Média ± erro padrão de cada grupo.

Tabela 10: Perimetria branco/branco e azul/amarelo. Comparação entre grupos (*ANOVA*, *Tukey test*).

		DMSRD vs CTRL	DMCRD vs CTRL	DMSRD vs DMCRD
SAP	Fóvea	ns	*	*
	MD	ns	*	*
	PSD	ns	*	*
SWAP	Fóvea	*	*	*
	MD	ns	*	*
	PSD	ns	ns	ns

* = Diferença significante na ocmparação entre grupos.

ns = diferenca não significante na comparação entre grupos

Os dados das perimetrias SAP e SWAP não se correlacionaram com os parâmetros clínicos dos pacientes (duração da doença, glicemia no dia do teste, hemoglobina glicada). Na comparação dos limiares da perimetria e os valores de amplitude do $_{mf}$ERG, também não houve correlação entre os resultados de ambos os testes.

A seguir, as tabelas 11 e 12 trazem os dados brutos obtidos nos pacientes dos grupos DMSRD e DMCRD, respectivamente para as perimetrias SAP e SWAP. Os valores em evidência na parte superior da tabela correspondem aos limites normais considerados aqui, determinados pelo percentil 95% dos dados controle.

Tabela 11: Dados dos pacientes sem retinopatia nas perimetrias branco/branco e azul/amarelo

Iniciais	**Estratégia**					
	Branco/Branco			Azul/Amarelo		
	Limiar Foveal	MD	PSD	Limiar Foveal	MD	PSD
		-5.25	1.40		-9.28	1.97
	30.50	0.23	3.43	18.00	3.00	4.25
ASS	36.00	0.25	1.66	16.00	-1.25	1.65
CAS	35.00	-4.51	3.96	11.00	-12.36	5.13
CBC	38.00	-4.56	3.33	23.00	-4.20	2.97
CC	32.00	-2.55	2.14	18.00	-0.70	2.65
CFVS	33.00	-5.24	2.80	6.00	-6.12	3.97
CVS	31.00	-2.71	1.94	10.00	-9.31	2.47
DP	36.00	-1.23	2.66	4.00	-6.00	3.23
EMS	35.00	-1.48	2.96	4.00	-8.40	3.92
EPS	36.00	-1.19	1.54	17.00	-0.68	3.22
ESO	34.00	-4.98	3.05	25.00	-1.21	2.97
FHI	34.00	0.15	3.99	16.00	-4.39	4.72
GCF	38.00	-2.05	1.85	19.00	-4.00	2.96
GHM						
JFC	33.00	-0.47	1.85	29.00	-5.29	4.73
JGP	37.00	-1.15	1.16	29.00	1.30	1.85
JRS	37.00	-1.99	2.99	25.00	0.68	2.66
JSO	33.00	-3.73	2.03	17.00	-5.19	5.70
JSP	23.00	-17.70	8.30	7.00	-21.00	2.56
LBS	33.00	-1.86	1.87	22.00	-6.51	3.17
LCA	37.00	-2.44	1.72	20.00	-0.86	2.00
LFPA	29.00	-5.63	1.66	20.00	1.11	5.01
LMB	32.00	-2.87	2.74	11.00	-6.50	3.45
MBS						
MCD	37.00	-2.74	1.52	14.00	-4.04	3.35
MHA	33.00	-1.21	1.49	20.00	-2.05	2.32
MID	34.00	-5.69	4.09	18.00	-4.00	3.35
MS	36.00	-1.25	1.11	23.00	1.28	2.23
MTA	32.00	-1.69	1.32	20.00	-3.99	2.69
PJS	33.00	-1.02	1.98	22.00	-3.16	2.80
QMS	26.00	-5.92	4.89	16.00	-10.96	4.00
RF	36.00	-0.87	4.31	22.00	1.60	4.90
RG	29.00	1.39	4.08	26.00	-0.09	8.35
RNS	34.00	-2.06	1.57	4.00		
SLL	34.00	-1.91	1.60	11.00	-6.68	2.71
TP	36.00	-5.22	4.21	4.00	-11.00	3.01
VMB	30.00	-3.29	2.54			
Média	33.59	-2.92	2.67	16.64	-4.50	3.46
Desvio padrão	3.33	3.20	1.45	7.39	4.85	1.35
Mínimo	23.00	-17.70	1.11	4.00	-21.00	1.65
Máximo	38.00	1.39	8.30	29.00	1.60	8.35

Tabela 12: Dados dos pacientes com retinopatia nas perimetrias branco/branco e azul/amarelo

Iniciais	**Estratégia**					
	Branco/Branco			Azul/Amarelo		
	Limiar Foveal	MD	PSD	Limiar Foveal	MD	PSD
		-5.25	1.40		-9.28	1.97
	30.50	0.23	3.43	18.00	3.00	4.25
ACC	28.00	-6.10	3.64	7.00	-5.32	3.98
ARC	28.00	-4.85	4.56	10.00	-14.84	3.03
BCS						
CMS	32.00	-2.11	1.71			
EAN	32.00	-5.37	3.76	19.00	-10.63	3.59
ED	36.00	-1.75	1.64	17.00	-8.12	3.30
EM						
EOH	37.00	-165.00	1.92	17.05	-6.00	3.23
FP	33.00	-2.31	2.57	24.00	-3.23	2.48
IAL	36.00	-7.19	9.83	19.00	-11.43	4.79
IM	37.00	-0.76	1.62	18.00	1.56	2.25
INU	26.00	-10.00	7.07	16.00	-11.00	4.59
JEM	34.00	-0.44	1.85	17.00	1.44	2.44
JGS	33.00	-3.52	3.51	17.00	-1.16	2.71
JRS	33.00	-1.99	2.99	25.00	0.68	2.66
JS	31.00	-4.14	5.03	13.00	-1.51	3.16
JSF	23.00	-17.72	8.33	7.00	-21.50	2.58
JSO						
JST	37.00	-0.24	1.80	10.00	1.13	2.11
MAA	32.00	-3.47	2.78	10.00	-12.29	4.10
MAS	31.00	-5.79	3.33	13.00	-10.28	3.11
ML	35.00	-1.23	1.02	10.00	-3.10	2.17
MP	25.00	-6.86	3.23	11.00	-17.18	2.97
MPM	32.00	-11.36	6.22	19.00	-15.79	3.92
NGS	36.00	-13.73	12.71	14.00	-4.83	3.38
OVU	29.00	-10.74	7.15	10.00	-11.36	4.04
RBS	32.00	-3.06	1.87	1.00	-9.87	2.89
RGS	29.00	-18.03	11.87	4.00	-12.09	4.77
RSCL	30.00	-1.89	1.77	13.00	4.90	2.55
WF	35.00	-0.92	1.93	16.00	-2.42	3.44
WSB	33.00	-4.48	2.07	14.00	-12.12	5.12
Média	31.96	-11.25	4.21	13.74	-7.27	3.31
Desvio padrão	3.65	30.06	3.15	5.55	6.82	0.86
Mínimo	23.00	-165.00	1.02	1.00	-21.50	2.11
Máximo	37.00	0.23	12.71	25.00	4.90	5.12

5.3. Sensibilidade ao contraste MC e PC. Teste do pedestal

Neste teste, os resultados totais ou parciais de 04 pacientes do grupo DMSRD, 04 do grupo DMCRD e 11 do grupo CTRL foram excluídos da análise final. O critério para exclusão dos resultados foi baseado na análise dos gráficos de respostas (erros ou acertos) ao longo da escada de apresentação dos estímulos. Nos casos em que a curva indicava que o sujeito não tinha alcançado o limiar, a resposta final foi descartada.

A figura 15 mostra os contrastes limiares para detecção do incremento de luminância sobre o pedestal em função da iluminância retiniana. Nos quadros A e C da figura 15 estão os resultados de pacientes e controles obtidos com pedestal constante (PPC) e estímulos de 17 ms e 133 ms, respectivamente. Nos quadros B e D da figura 15 estão os resultados obtidos com o protocolo do pedestal pulsado (PPP) nas durações de 17 e 133 ms.

As tabelas 13 e 14 mostram o resultado da comparação entre os dados de cada grupo para o PPC e PPP. No PPC as respostas dos pacientes DMSRD e DMCRD foram significativamente piores que as obtidas no grupo CTRL em 6/12. As diferenças ocorreram sobretudo nas intensidades mais altas de pedestal (12 e 19 cd/m^2, veja tabela 13). No PPP houve, comparativamente, um número menor de condições de teste com desempenho significativamente diferente entre os grupos (4/12). As respostas dos pacientes com e sem retinopatia não foram estatisticamente diferentes na maior parte das condições do teste. Entretanto, em 11 das 12 condições, os limiares médios do grupo DMCRD foram superiores aos do grupo DMSRD.

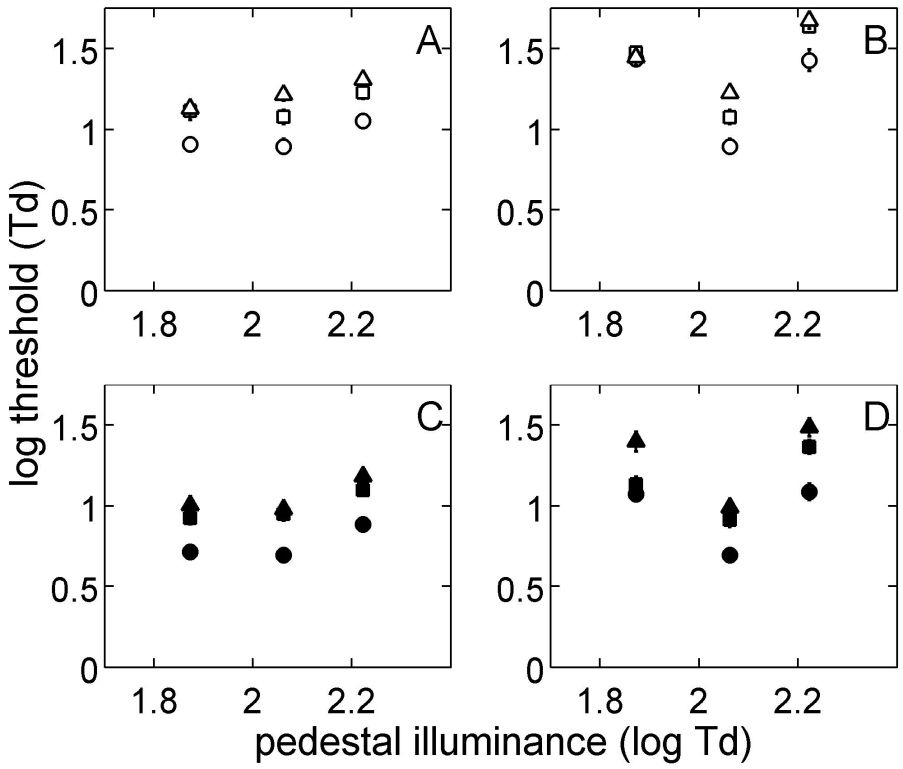


Figura 15: Médias e erro-padrão dos grupos CTRL (círculo), DMSRD (quadrado) e DMSRD (triângulo). Os símbolos abertos representam os dados obtidos com flash de 17 ms. Os símbolos cheios representam os dados obtidos com flash de 133 ms. A e C: pedestal constante. B e D: pedestal pulsado.

Tabela 13: Protocolo do pedestal constante. Comparaçao entre grupos (*ANOVA*, *Tukey test*).

Pedestal Constante

Group	17 ms			133 ms		
	7 cd/m^2	12 cd/m^2	19 cd/m^2	7 cd/m^2	12 cd/m^2	19 cd/m^2
CTRL vs DMSRD	0.0471*	0.0293*	0.0065*	0.0038*	0.0006*	0.0335*
CTRL vs DMCRD	0.0856	0.0001*	0.0001*	0.0023*	0.0008*	0.0024*
DMSRD vs DMCRD	0.9819	0.0271*	0.1430	0.9109	0.9911	0.3719

*: diferença siginificativa entre os grupos

Tabela 14 : Protocolo do pedestal pulsado. Comparaçao entre grupos (*ANOVA*, *Tukey test*).

Pedestal Pulsado

	17 ms			133 ms		
Group	7 cd/m^2	12 cd/m^2	19 cd/m^2	7 cd/m^2	12 cd/m^2	19 cd/m^2
CTRL vs DMSRD	0.354600	0.0317*	0.128414	0.616652	0.0012*	0.0129*
CTRL vs DMCRD	0.671200	0.0001*	0.110246	0.0003*	0.0008*	0.0002*
DMSRD vs DMCRD	0.835300	0.0256*	0.975828	0.0004*	0.911573	0.108000

*: diferença siginificativa entre os grupos

As tabelas 15 e 16 trazem os dados brutos obtidos nos pacientes dos grupos DMSRD e DMCRD, respectivamente.

Tabela 15: Respostas dos pacientes sem retinopatia no Teste do pedestal.

Iniciais	**pedestal constante**						**pedestal pulsado**					
	17 ms			133 ms			17 ms			133 ms		
	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2
	0.83	0.73	0.94	0.67	0.62	0.81	1.36	0.73	1.19	0.96	0.62	0.91
	1.15	1.29	1.22	0.90	1.06	1.14	1.75	1.29	1.79	1.39	1.06	1.47
ASS	0.94	0.78	1.01	1.53	1.66	1.74	1.50	0.78	1.61	0.72	1.66	1.20
CAS	0.84	0.94	1.10	0.85	1.15	1.11	1.39	0.94	1.36	0.91	1.15	1.02
CBC	1.04	1.00	1.18	0.88	0.91	1.39	1.58		1.69	1.28		1.48
CC	1.00	1.39	1.32	1.01	0.88	1.17	1.50	1.39	1.68	1.79	0.88	
CFVS	0.83	0.91	1.04	0.74	0.79	0.96	1.22		1.63	0.98		1.31
CVS	1.63	1.17	1.61	0.88	0.98	1.39	1.51	1.17	1.82	0.91	0.98	1.67
DP	1.99	1.68	1.77	0.85	1.15	1.11	1.62	1.68	1.86	0.94	1.15	1.61
EMS	0.95	1.53	1.54	0.87	0.92	1.19	1.56	1.53	1.75	1.19	0.92	1.60
EPS	1.74	1.36	1.29	1.39	0.82	1.20	2.04	1.36	1.66	0.97	0.82	1.04
ESO												
FHI	1.41	1.20	1.44	0.91	1.02	1.16	1.17	1.20	1.36	0.82	1.02	0.99
GCF	0.75	0.87	1.08	0.85	1.15	1.11	1.34	0.87	1.41	0.95	1.15	1.18
GHM	3.25	5.54	10.34	6.02	3.00	3.38	5.64	5.54	3.60	14.30	3.00	12.50
JFC	1.15	0.67	1.08	0.70	0.67	1.08	1.59	0.67	1.49	1.08	0.67	1.43
JGP												
JRS	0.96	0.89	1.04	0.84	0.70	0.82	1.38	0.89	1.67	1.01	0.70	1.22
JSO	1.19	0.95	1.10	0.73	0.71	0.95	1.32		1.45	1.09		1.35
JSP	3.45	7.86	8.15	2.41	4.92	4.54	4.33		12.20	11.06		18.23
LBS	1.01	0.89	1.09	0.85	1.15	1.11	1.42	0.89	1.53	1.03	1.15	1.07
LCA	0.75	0.84	1.03	0.74	0.69	0.95	1.42	0.84	1.61	1.37	0.69	1.81
LFPA	1.07	0.88	1.15	0.76	0.72	0.90	1.45	0.88	1.70	1.18	0.72	1.46
LMB	1.16	1.25	1.38	1.23	1.21	1.09	1.48		1.83	1.16		1.48
MBS												
MCD	0.80	0.84	1.01	0.59	0.51	0.81	1.32	0.84	1.52	0.85	0.51	1.16
MHA	1.05	1.00	1.13	0.97	0.78	0.85	1.30	1.00	1.79	1.25	0.78	1.48
MID												
MS	1.62	0.66	0.99	0.85	1.15	1.11	1.42	0.66	1.62	0.97	1.15	1.16
MTA	1.14	1.04	1.24	0.97	0.72	1.07	1.43	1.04	1.60	1.43	0.72	1.59
PJS	0.97	1.04	1.18	0.84	0.83	1.04	1.35	1.04	1.53	1.06	0.83	1.29
QMS	0.93	1.32	1.18	0.72	0.72	1.06	1.36	1.32			0.72	
RF	1.04	1.15	1.09	0.85	1.15	1.11	1.44	1.15		1.22	1.15	1.34
RG	1.36	1.23	1.55	1.13	0.94			1.23		0.97	0.51	1.15
RNS	3.32	5.35	5.24	3.91	3.09	4.04	13.64	5.35	13.77	5.65	3.09	13.47
SLL	1.20	1.33	1.18	1.27	1.07	1.07	1.82	1.33	1.94	1.86	1.07	1.54
TP	0.97	0.94	1.27	0.85	1.15	1.11	1.44	0.89	1.51	1.27	0.70	1.43
VMB	1.72	1.38	1.66	1.31	1.09	1.48	1.84		1.92	1.50		1.70
Média	1.35	1.56	1.86	1.23	1.20	1.39	2.09	1.40	2.49	2.02	1.07	2.70
Desvio padrão	0.72	1.59	2.09	1.07	0.88	0.90	2.33	1.22	2.94	3.00	0.63	4.16
Mínimo	0.75	0.66	0.99	0.59	0.51	0.81	1.17	0.66	1.36	0.72	0.51	0.99
Máximo	3.45	7.86	10.34	6.02	4.92	4.54	13.64	5.54	13.77	14.30	3.09	18.23

Tabela 16: Respostas dos pacientes com retinopatia no Teste do pedestal.

Iniciais	pedestal constante						pedestal pulsado					
	17 ms			133 ms			17 ms			133 ms		
	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2	7 cd m^2	12 cd m^2	19 cd m^2
	0.83	0.73	0.94	0.67	0.62	0.81	1.36	0.73	1.19	0.96	0.62	0.91
	1.15	1.29	1.22	0.90	1.06	1.14	1.75	1.29	1.79	1.39	1.06	1.47
ACC	1.29	1.43	1.57		1.44	1.51	1.57	1.43	2.27	1.15	1.44	1.82
ARC	1.10	1.15	1.49	0.94	0.81	1.36	1.51	1.15	2.10	1.21	0.81	1.71
BCS	1.64	1.22	1.54	0.79	1.08	1.61	1.51	1.22	1.91	1.19	1.08	1.72
CMS												
EAN	1.60	1.39	1.52	0.94	1.04	1.43	1.31	1.39	1.81	1.40	1.04	1.67
ED		1.03	1.19	1.78	0.85	0.81	1.28	1.28		1.76	1.10	
EM												
EOH	0.91	0.93	1.56	0.75	0.84	1.11	1.18	0.93	1.42	0.98	0.75	1.05
FP			1.40		0.85	1.55	1.46		2.00	1.00	0.85	1.32
IAL	1.07	1.10	0.78	0.83	1.23	1.07	1.58	1.10	1.35	1.47	1.23	
IM	0.76	0.93	1.24	0.62	0.59	0.96	1.00	0.93	1.49	0.79	0.59	1.13
INU	1.19	1.28	1.72	1.07	0.86	1.43	1.26	1.28	1.76	1.63	0.86	2.02
JEM	1.19	1.43	1.61	0.93	0.98	1.39	1.33	1.43	1.76	1.50	0.98	1.42
JGS	1.19	1.41	1.33	0.84	1.14	1.36	1.49	1.41	1.42	1.37	1.14	1.76
JRS												
JS	1.26	1.40	1.55	0.95	1.27	1.48	1.97	1.40	2.14	1.57	1.27	2.06
JSF	1.26	1.40	1.55	0.95	1.27	1.48	1.97	1.40	2.14	1.57	1.27	2.06
JSO	1.23	1.58	1.59	1.06	1.37	1.49	1.32	1.58	1.77	1.72	1.37	1.94
JST	0.77	1.21	1.57	0.91	1.10	1.25	1.24	1.21	1.90	1.42	1.10	2.04
MAA	1.18	1.44	1.02	0.78	1.24	1.35	1.42	1.44	1.44	1.84	1.24	
MAS	1.04	1.18	1.52	0.90	0.78	1.28	1.28	1.18	1.84	1.10	0.78	1.42
ML	1.09	1.45	1.45	0.85	1.07	1.63	1.53	1.45	1.68	1.70	1.07	1.95
MP	1.21	1.27	1.68	1.17	1.12	1.73	1.55	1.27	2.08	1.43	1.12	1.70
MPM	1.20	1.57	1.95	1.43	1.68	1.89	1.83	1.57	2.04	1.83	1.68	
NGS	1.13	1.35	1.59	1.14	0.87	1.49	1.56	1.35	1.95	1.66	0.87	1.67
OVU	1.06	1.36	1.40	0.93	1.14	1.39	1.52	1.36	1.93	1.26	1.14	1.69
RBS	0.68	1.37	1.72	0.94	1.21	1.42	1.44	1.37	1.82	1.24	1.21	1.90
RGS	1.48	1.33	1.62	1.03	1.35	1.29	0.96	1.33	1.89	1.86	1.35	1.72
RSCL	1.35	1.18	1.61	0.83	0.99	1.42	1.45		2.03	1.20		1.76
WF	1.24	1.29	1.44	1.06	1.04	1.48	1.80	1.29	1.24	1.35	1.04	1.48
WSB	0.93	1.15	1.33	0.66	1.13	1.20	1.39	1.15	2.11	1.31	1.13	1.87
Média	1.15	1.29	1.48	0.96	1.08	1.39	1.45	1.30	1.83	1.41	1.09	1.70
Desvio padrão	0.23	0.17	0.23	0.24	0.23	0.22	0.24	0.16	0.28	0.28	0.24	0.28
Mínimo	0.68	0.93	0.78	0.62	0.59	0.81	0.96	0.93	1.24	0.79	0.59	1.05
Máximo	1.64	1.58	1.95	1.78	1.68	1.89	1.97	1.58	2.27	1.86	1.68	2.06

5.4 Visão de cores

Nas figuras 16 e 17 estão as médias e erros-padrão dos resultados obtidos no teste dos três vetores e teste das elipses do CCT de cada grupo, respectivamente. As médias dos grupos DMSRD e DMCRD foram baseadas nos resultados de 33 e 31 pacientes, respectivamente.

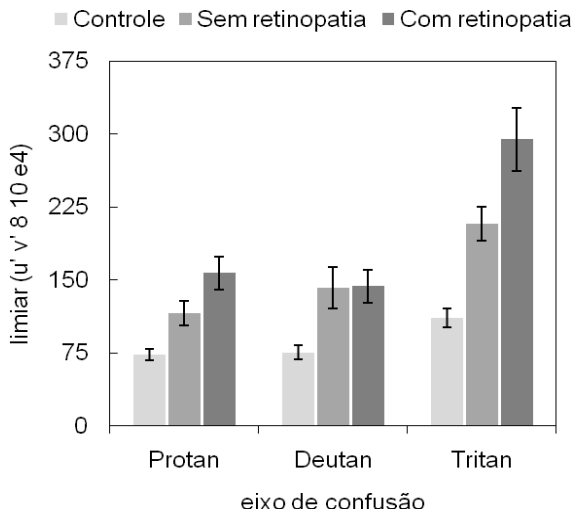


Figura 16: Teste dos três vetores. Medias e erros-padrão dos limiares de cada grupo. Em todos os eixos, os limiares dos pacientes com e sem retinopatia foram significativamente maiores que os do grupo controle.

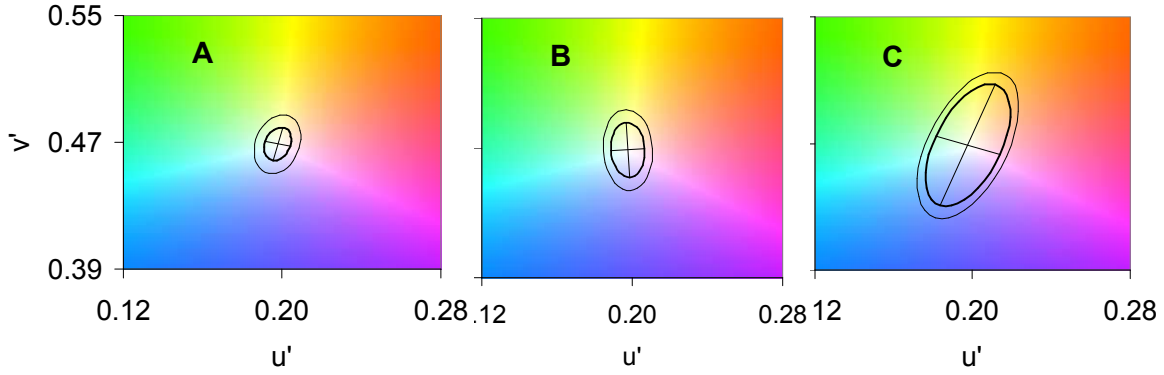


Figura 17: Elipses de discriminação cromática dispostas no diagrama de cromaticidade CIE, 1976. Média e desvio padrão dos grupos. As cores dentro da elipse são as que não foram discriminadas em relação ao fundo de referência. Quanto maior a elipse, pior a discriminação. A: controle. B: pacientes sem retinopatia. C: pacientes com retinopatia.

No teste dos três vetores, os dados de diabéticos e controles foram diferentes em todos os eixos de confusão. Na comparação entre pacientes com e sem retinopatia, seus dados foram diferentes apenas no eixo tritan. A comparação de resultados de área da elipse não mostrou diferença entre os grupos, apesar da notável diferença entre as elipses médias reproduzidas na figura 17. As tabelas 17 e 18 mostras o resultado da análise estatística de comparação entre grupos e da correlação entre os resultados do teste de visão de cores e os dados clínicos dos pacientes.

Tabela 17: comparação entre grupos no teste de visão de cores (ANOVA, Tukey test).

	Protan	**Deutan**	**Tritan**	**Area da elipse**
F	8,092	4,396	11,597	4,552
α	0,001	0,016	< 0,001	0,015
CTRL vs DMSRD	< 0,05	< 0,05	< 0,05	ns
CTRL vs DMCRD	< 0,05	< 0,05	< 0,05	ns
DMSRD vs DMCRD	ns	ns	< 0,05	ns

ns: diferença não significante

Tabela 18: índices de correlação entre os parâmetros de visão de cores e dados clínicos.

	Protan		**Deutan**		**Tritan**		**Area da elipse**	
	R	α	R	α	R	α	R	α
Idade	0.235	0.211	0.288	0.122	0.426	0.018*	0.355	0.046*
Tempo de doença	0.074	0.698	0.193	0.308	0.173	0.360	0.114	0.536
Glidemia no teste	0.244	0.202	0.098	0.613	0.132	0.494	0.087	0.643
Hemoglobina glicada	0.202	0.603	-0.100	0.797	-0.218	0.574	-0.050	0.898

As tabelas 19 e 20 trazem os dados brutos obtidos nos pacientes dos grupos DMSRD e DMCRD, respectivamente. Os dados em destaque na parte superior da tabela correspondem aos limites do percentil 95% na distribuição dos dados do grupo controle.

Tabela 19: Medidas de discriminação cromática dos pacientes sem retinopatia e limites do percentil 95% dos dados controle.

Iniciais	Teste dos três vetores			Elipse
	Protan	Deutan	Tritan	Area
	45.90	38.90	38.65	27.06
	122.45	126.40	189.60	134.62
ASS	33.00	36.00	93.00	26.17
CAS	62.00	33.00	62.00	49.57
CBC	68.00	49.00	110.00	148.71
CC	188.00	214.00	332.00	420.69
CFVS	151.00	115.00	227.00	211.01
CVS	139.00	145.00	335.00	225.15
DP	111.00	81.00	230.00	169.73
EMS	156.00	141.00	230.00	307.69
EPS	63.00	102.00	192.00	109.38
ESO	120.00	225.00	331.00	508.28
FHI	67.00	56.00	212.00	485.13
GCF	72.00	77.00	158.00	86.34
GHM	294.00	358.00	494.00	676.52
JFC	89.00	147.00	222.00	753.14
JGP	63.00	55.00	136.00	64.64
JRS	95.00	85.00	119.00	120.64
JSO	345.00	383.00	269.00	509.13
JSP	206.00	117.00	665.00	1034.55
LBS	54.00	58.00	162.00	53.41
LCA	54.00	36.00	49.00	35.46
LFPA				306.36
LMB	188.00	484.00	396.00	1059.64
MBS	109.00	135.00	214.00	201.99
MCD	85.00	44.00	170.00	92.11
MHA	187.00	439.00	219.00	133.37
MID				1982.85
MS	50.00	93.00	132.00	77.08
MTA	73.00	59.00	292.00	122.19
PJS	63.00	49.00	69.00	32.38
QMS	158.00	167.00	290.00	649.94
RF	59.00	78.00	153.00	96.27
RG	116.00	165.00	273.00	357.00
RNS	198.00	348.00	431.00	452.48
SLL	81.00	103.00	172.00	227.30
TP				
VMB	293.00	278.00	185.00	446.90
Média	123.94	150.15	231.03	349.52
Desvio padrão	77.90	124.28	130.75	394.38
Mínimo	33.00	33.00	49.00	26.17
Máximo	345.00	484.00	665.00	1982.85

Tabela 20: Medidas de discriminação cromática dos pacientes com retinopatia e limites do percentil 95% dos dados controle.

Iniciais	Teste dos três vetores			Elipse
	Protan	Deutan	Tritan	Area
	45.90	38.90	38.65	27.06
	122.45	126.40	189.60	134.62
ACC	151.00	98.00	382.00	811.43
ARC	57.00	124.00	211.00	13571.55
BCS	94.09	96.83	205.00	1519.71
CMS	205.00	216.00	403.00	605.93
EAN	146.00	120.00	226.00	280.50
ED	122.00	140.00	172.00	62.83
EM	59.99	97.00	135.53	3864.15
EOH	114.00	78.00	129.00	184.18
FP	141.00	162.00	161.00	313.12
IAL	112.00	126.00	165.00	191.26
IM	89.00	94.00	87.00	18431.14
INU	67.00	55.00	153.00	77.73
JEM	73.00	95.00	146.00	69.90
JGS	131.00	170.00	252.00	125.50
JRS	95.00	85.00	119.00	120.64
JS	202.00	162.00	398.00	1098.33
JSF	206.00	117.00	665.00	1034.55
JSO	210.00	151.00	91.00	
JST	124.00	113.00	172.00	1837.41
MAA	210.00	119.00	343.00	614.26
MAS	203.00	300.00	368.00	304.29
ML	96.00	116.00	314.00	345.40
MP	225.00	78.00	466.00	1031.45
MPM	79.00	97.00	161.00	395.84
NGS	485.00	345.00	451.00	2692.75
OVU	220.00	213.00	449.00	1273.90
RBS	281.00	263.00	739.00	2522.12
RGS	235.00	414.00	510.00	854.24
RSCL	90.00	91.00	172.00	161.46
WF	175.00	82.00	144.00	276.25
WSB	114.00	93.00	166.00	315.03
Média	155.23	145.51	275.98	1832.89
Desvio padrão	86.17	83.76	168.80	4005.59
Mínimo	57.00	55.00	87.00	62.83
Máximo	485.00	414.00	739.00	18431.14

5.5 Comparações entre testes

Os resultados de cada um dos participantes foram comparados aos valores de percentil 95% calculados para o grupo controle em cada um dos testes. Quando ao menos 40% dos resultados do teste excediam ou não alcançavam (de acordo com o parâmetro) os valores de referencia, os resultados eram classificados como alterados. Na figura 18 estão os dados de freqüência (em %) de respostas classificadas como alterada em cada um dos grupos e para todos os testes. As maiores freqüências de resposta alteradas foram observadas para o $_{mf}$ERG, visão de cores e teste do pedestal.

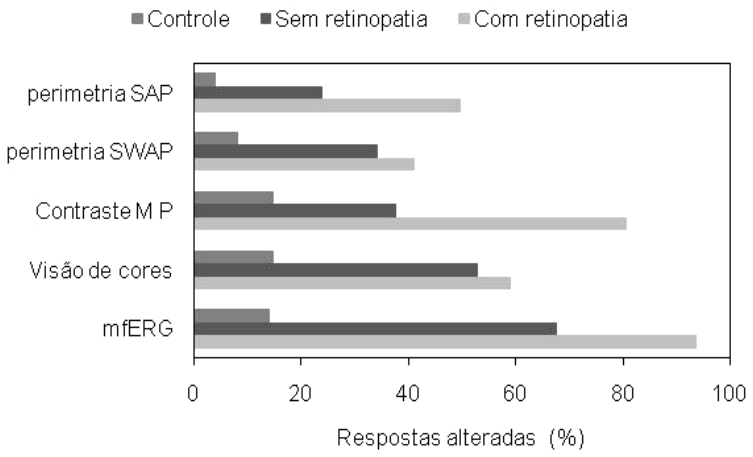


Figura 18: freqüência de respostas alteradas em cada um dos testes aplicados.

Ao analisar o gráfico acima e considerando os três testes em que houve maior incidência de classificação alterada, nota-se que entre 60 % e 40% dos pacientes sem retinopatia tiveram resultados normais. Como mencionado nas seções anteriores de resultados, os níveis de alteração medida em todos os testes aplicados não se correlacionaram com os parâmetros clínicos da doença. Entretanto, com a intenção de abordar a questão do efeito das características clinicas sobre o desempenho dos pacientes, os pacientes com e sem retinopatia foram agrupados de acordo com a classificação de seus resultados nos teste de $_{mf}$ERG, visão de cores e sensibilidade ao contraste acromático.

Dentre os pacientes de ambos os grupo, 08 tiveram resultados classificados normais nos três testes e15 pacientes tiveram resultados classificados como alterados.

A tabela 21 descreve as características clínicas observada no grupo que teve apenas resultados normais e no grupo que apresentou apenas resultados alterados. Note que no grupo que teve apenas resultados normais houve predomínio de pacientes sem retinopatia e em melhor estado clínico, enquanto no outro grupo a maioria dos pacientes é do grupo com retinopatia e tem estado clínico pior.

Tabela 21: Pacientes com e sem retinopatia que tiveram $_{mf}$ERG, teste de visão de cores e do pedestal normais

Iniciais	Retinopatia	Idade (anos)	Tempo de diabetes (anos)	Glicemia no teste (mg/dl)
CAS	não	38	4	128
GCF	não	45	6	131
JRS	não	56	2	125
LBS	não	56	10	190
LCA	não	45	3	90
LFPA	não	70	9	214
PJS	não	62	1	112
JRS	sim	66	2	125
Média		53.14	5.00	141.43
Desvio padrão		11.11	3.46	44.15
Mínimo		38.00	1.00	90.00
Máximo		70.00	10.00	214.00

Tabela 22: Pacientes com e sem retinopatia que tiveram $_{mf}$ERG, teste de visão de cores e do pedestal alterados

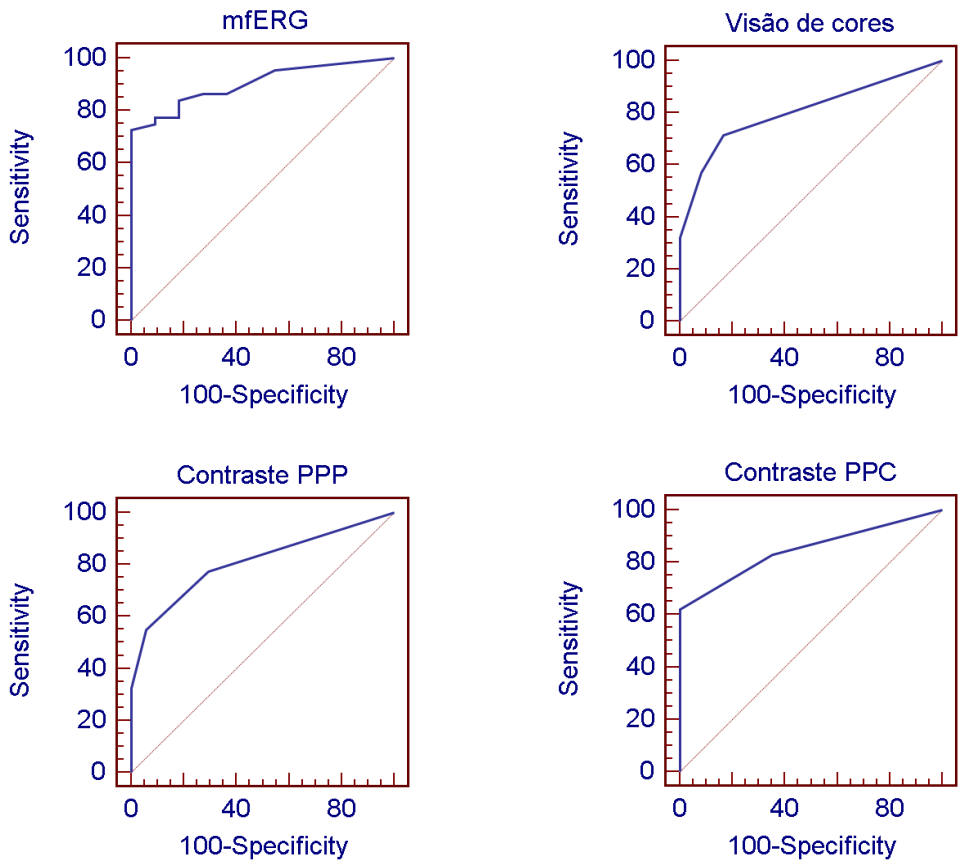
Iniciais	Retinopatia	Idade (anos)	Tempo de diabetes (anos)	Glicemia no teste (mg/dl)
ACC	sim	72	12	269
ARC	sim	49	5	410
JSO	sim	61	17	150
JST	sim	49	12	254
MAA	sim	54	10	324
MP	sim	83	15	221
MTA	sim	68	2	142
OVU	sim	66	4	190
RBS	sim	65	5	246
RGS	sim	67	1	119
WSB	sim	56	15	82
CC	não	68	4	124
DP	não	60	7	136
EMS	não	49	9	141
FHI	não	58	7	136
Média		62.73	8.91	218.82
Desvio padrão		10.30	5.70	96.05
Mínimo		49.00	1.00	82.00
Máximo		83.00	17.00	410.00

Os resultados da análise ROC são apresentados na tabela 23 e na figura 19 a seguir.

Tabela 23: critérios e coordenadas das curvas ROC calculadas para cada teste.

	Sensibilidade	Especificidade	Área sob a curva (α)	Valor preditivo + (Ic 95%)	Valor preditivo - (Ic 95%)
Angiografia	46,27	100.00	0,731 *(0,0001)*	100 (88.3 - 100.0)	45,5 (33.1 - 58.3)
mfERG	72,73	100.00	0.903 *(0,0001)*	100 (88.7 - 100.0)	47,8 (26.8 - 69.4)
Visao de cores	71,43	83,33	0.805 *(0,0001)*	90,9 (78.3 - 97.4)	55,6 (38.1 - 72.1)
Contraste-Pedestal constante	62,26	100.00	0.849 *(0,0001)*	100 (89.3 - 100.0)	45.9 (29.5 - 63.1)
Contraste-Pedestal pulsado	55,10	94,12	0.809 *(0,0001)*	96,4 (81.6 - 99.4)	42,1 (26.3 - 59.2)
Perimetria SAP	29.63	96.30	0.626 *(0.049)*	94.1 (71.2 - 99.0)	40.6 (28.4 - 53.7)
Perimetria SWAP	74.00	68.00	0.693 *(0,002)*	82.2 (67.9 - 92.0)	56.7 (37.4 - 74.5)

Ic: limites de confiança



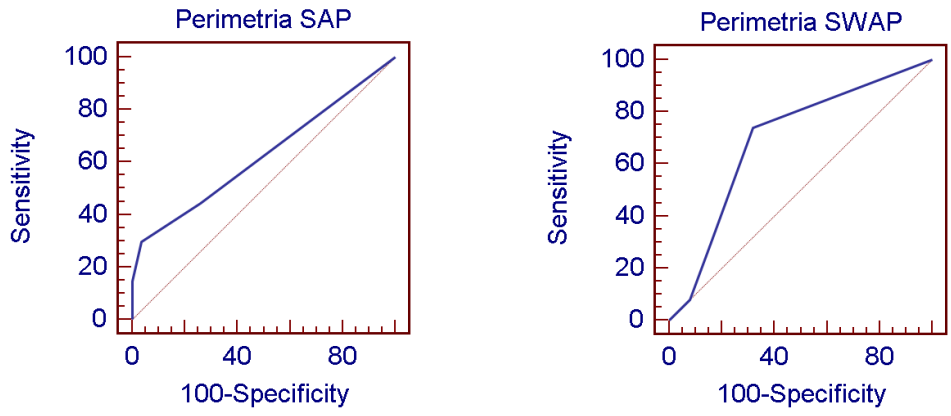


Figura 19: Curvas ROC calculadas para cada teste.

A tabela 24 mostra o resultado da comparação entre as áreas sob as curvas obtidas com cada teste.

Tabela 24: comparação das áreas sob as curvas ROC.

	Diferença ± erro padrão	**α**
mfERG Vs Angiografia	0,172 ± 0,066	0,009
mfERG Vs Cores	0,098 ± 0,064	0,125
mfERG Vs Contraste PPC	0,054 ± 0,052	0,369
mfERG Vs Contraste PPP	0,094 ± 0,07	0,219
mfERG Vs SAP	0,277 ± 0,076	0,0003
mfERG Vs SWAP	0,21 ± 0,074	0,005

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho métodos de ponta para medidas da função visual foram usados para avaliar o status visual de pacientes diabéticos do tipo 2 sem retinopatia e com retinopatia não proliferativa leve. Diferentes aspectos da resposta visual avaliados aqui – resposta eletrofisiológica da retina, visão de cores e sensibilidade ao contraste de luminância – se mostraram em pacientes de ambos os grupos, quando comparados participantes do grupo controle. A seguir, descrição de como os resultados obtidos neste trabalho inserem-se na literatura relacionada e suas implicações.

6.1 $_{mf}$ERG

Nas médias de respostas agrupadas por anéis de excentricidade, foram observados aumentos de latência e reduções de amplitude significativos em ambos os grupos de paciente na comparação com o grupo controle. As amplitudes de todos os componentes e a maioria das latências das respostas de pacientes com e sem retinopatia não foram estatisticamente diferentes, indicando que apesar da diferença no estado morfológico da retina, o acometimento da resposta eletrofisiológica não é significativamente afetado por este fator. Os registros de latência que foram significativamente diferentes entre os dois grupos de pacientes podem indicar que os componentes em questão são diferentemente afetados antes e depois do surgimento da retinopatia. Entretanto, não foi observado um padrão consistente a este respeito.

Analisando a distribuição das alterações observadas notou-se que enquanto a distribuição das amplitudes de cada componente na retina teve padrão bastante regular (*vide* figura 11, na seção de resultados), a distribuição das latências apresentada na figura 12 mostra que não há apenas atraso nos componentes observados mas há também aumento na variabilidade das latências ao longo da retina. Dentre os componentes

analisados, N_2 foi o que teve maior atraso nos pacientes diabéticos em relação aos controles e o mais freqüentemente alterado na comparação entre grupos. Apesar das origens dos componentes do $_{mf}$ERG não serem totalmente conhecidas, Hood *et al*. (1999, 2002) encontraram alteração do componente N_2 após inibição por drogas da atividade da retina interna. Além disso, Schneck *et al*. (2004) afirmam que N_2 é mais freqüentemente associado com lesões observadas na retinopatia não proliferativa.

É possível então, que a maior variabilidade nas latências ao longo da retina seja o reflexo de alterações funcionais locais. Logo, a análise do perfil de latências ao longo da retina pode ser mais adequada para a identificação das áreas na retina acometidas inicialmente. De fato, no modelo preditivo de Han *et al*., (2004) para identificação de áreas sujeitas ao surgimento de retinopatia, a latência foi o melhor parâmetro do $_{mf}$ERG para a composição do modelo. No mesmo trabalho, os autores afirmam que nas regiões da retina com aumento da latência há risco de desenvolvimento de retinopatia no período de um ano 3 vezes maior que nas áreas sem alteração da latência.

Alterações do $_{mf}$ERG em pacientes diabéticos com e sem retinopatia têm sido reportadas por diversos autores (Fortune *et al*., 1999, 2002; Han *et al*., 2004a,b; Palmowski *et al*., 1997; Schneck *et al*., 2004; Tyrberg *et al*, 2005). A relevância em se avaliar o $_{mf}$ERG de pacientes diabéticos sem alterações visíveis na retina é justificada por sua capacidade preditiva para identificação de pacientes com maior risco de desenvolver retinopatia (Han *et al*., 2004b; Ng *et al*., 2008; Bearse *et al*., 2006). Poucos trabalhos compararam, contudo, resultados do ERG (de diversos tipos) com os de exames psicofísicos. Entre os que fizeram essa comparação, os autores afirmam que redução da sensibilidade ao contraste medida psicofisicamente representa alteração da função neural na retina (Kawasaki *et al*., 1986, Ewing *et al*., 1998).

Não houve correlação entre os resultados do $_{mf}$ERG e tempo de diabetes, glicemia na hora do teste ou idade. Os dados de correlação entre a medida eletrofisiológica e parâmetros clínicos apresentados na literatura são conflitantes. Contudo, a maior parte dos

estudos que analisaram correlações deste tipo também não encontrou resultados positivos (Bresnick & Palta, 1987; DCCT Research Group, 1993; Ewing *et al*., 1998; Greco *et al*., 1994).

6.2 $_{mf}$ERG e perimetria

Os testes de perimetria SAP e SWAP apresentaram os menores índices de sensibilidade e especificidade na análise ROC. A freqüência de respostas alteradas também foi menor nestes testes. Apesar da menor sensibilidade para detecção das perdas funcionais em comparação aos demais testes aplicados, entre os dois tipos de perimetria, a SWAP apresentou resultados mais interessantes, com poder de diagnostico maior que a SAP. maior magnitude das alterações detectadas com a SWAP foi encontrada também em trabalhos anteriormente (Hudson, 1998; Lutze & Bresnick, 1994; Nomura *et al*., 2000; Remky *et al*., 2003).

As medias de amplitude agrupada por anéis de excentricidade retiniana não se correlacionaram com os limiares de detecção das perimetrias SAP e SWAP, agrupadas da mesma forma. Diversos trabalhos anteriores que analisaram o mesmo tipo de correlação também não encontraram resultados positivos (Greenstein *et al*., 2000; Holopigian *et al*., 2001; Hood *et al*., 2000).

A fim de investigar as razões para a ausência de correlação para dados que a princípio deveriam ser correspondentes, Seiple *et al*., (2002) investigaram que fatores seriam relacionados ou determinantes para as diferenças encontradas entre os dois métodos. Avaliando 4 sujeitos normais, os autores mostraram que mesmo quando características dos estímulos, como tamanho, duração e nível de adaptação eram equivalentes, os dados dos dois exames ainda não se correlacionaram. Em suas conclusões, os autores afirmam que não há relações *um para um* entre reduções medidas nos dois testes. Contudo, com a aplicação de modelos preditivos que levem em conta

fatores como o estado de adaptação da retina e intensidades do estímulo, a relação entre amplitudes do $_{mf}$ERG e limiares da perimetria pode ocorrer, mas deve depender dos mecanismos envolvidos na doença avaliada.

Correspondência espacial entre os resultados do $_{mf}$ERG e da perimetria SWAP foi encontrada por Han *et al*., (2004a) que comparam as latências do $_{mf}$*ERG* com os limiares medidos na perimetria SWAP de 40 pacientes diabéticos com e sem RD. Como resultado, os autores encontraram concordância na correlação espacial de ambos os testes apenas nos pacientes com retinopatia. Segundo os autores, a falta de correspondência entre os dois testes no grupo de pacientes sem retinopatia se dá pelo fato de que os testes refletem diferentes tipos de anormalidades causadas pela diabetes inicial, mas o mesmo não ocorre nos estágios mais avançados da doença.

6.3 Sensibilidade ao contraste MC e PC

Pacientes diabéticos de ambos os grupos tiveram redução significante da sensibilidade ao contraste medida em ambos os protocolos do testes. Além disso, a magnitude da redução de sensibilidade foi equivalente entre os protocolos. Os resultados observados aqui implicam então, na ausência de seletividade ou distinção no efeito da diabetes sobre a resposta ao contraste de luminância mediada pelas vias MC e PC. Não há registro anterior de estudos que tenham verificado especificamente a contribuição dos componente MC e PC na sensibilidade ao contraste de pacientes diabéticos.

Diferenças significantes entre as respostas dos pacientes e controles foram mais freqüentes nas condições com pedestal de maior luminância (*vide* tabelas 13 e 14). Este achado sugere comprometimento nos mecanismos de adaptação da retina, contudo a faixa de variação de luminância utilizada neste trabalho não foi ampla o suficiente para nos permitir fazer afirmações definitivas a este respeito.

Na maioria das condições testadas (8/10), o desempenho de pacientes com e sem retinopatia não foi significativamente diferente. Esses dados são coerentes com a idéia de origem neural para o dano funcional e indicam que a presença de retinopatia não tem efeito significativo sobre a redução de sensibilidade ao contraste, embora os limiares medidos com o grupo DMCRD tenham sido maiores que os do grupo DMSRD.

6.4 Visão de cores

A discriminação cromática nos eixos protan, deutan e tritan de pacientes com e sem retinopatia foi significativamente reduzida na comparação com o grupo controle e apesar da ausência de diferença significante entre grupos nos resultados das elipses de discriminação, (*vide* figura 17, o desempenho de pacientes e controles foi claramente distinto também na medida das elipses. Os achados da avaliação de visão de cores deste trabalho mostram que a perda de discriminação é difusa, ou seja, não está restrita a nenhum dos eixos de confusão especificamente. A presença de alterações da visão de cores no eixo vermelho/verde além do azul amarelo já foi apresentada anteriormente (Feitosa-Santana *et al*., 2006; Kurtenbach *et al*., 1994; Ventura *et al*., 2003b). Contudo, a maior parte dos trabalhos da área coloca a presença de um defeito tritanópico (no eixo azul/amarelo) como o defeito característico da diabetes sobre a discriminação cromática (Barton *et al*., 2004; Cho *et al*., 2000; Fong *et al*., 1999; Greenstein *et al*., 1990, 1993; Ismail & Whitaker, 1998; Ong *et al*., 2003).

Com exceção do limiar tritan e a área da elipse que tiveram correlação positiva significativa com a idade, os parâmetros do teste de visão de cores de Cambridge não se correlacionaram com a idade ou parâmetros clínicos dos pacientes. Ausência de correlações deste tipo foi apresentada por outros autores (Hardy *et al*., 1992; Roy *et al*., 1986;). A presença de correlação entre os limiares tritan e a área de elipse com a idade está de acordo com a redução fisiológica da absorção de comprimentos de onda curtos, mesmo na

ausência de catarata e que ocorre tanto nos pacientes diabéticos quanto nos participantes do grupo controle (Lakowski *et al*., 1972).

6.5 Detecção do dano funcional entre os diferentes testes

Os resultados apresentados aqui indicam que pacientes com DM 2 têm redução da função visual medida em todos os testes aplicados neste trabalho, independentemente da presença de retinopatia. Esses dados confirmam estudos anteriores, mencionados nas seções anteriores desta discussão.

Por outro lado, a comparação dos diferentes testes funcionais na mesma população como ocorreu no presente trabalho não foi realizada antes e a partir desta análise observou-se que os déficits funcionais são observados em maior ou menor grau, de acordo com o teste considerado. As causas para a variação no grau de alteração detectado podem ser relacionadas tanto a peculiaridades de cada método, como a sensibilidade de cada teste em detectar alterações na população em questão quanto à natureza das lesões provocadas pela doença.

Na avaliação do poder diagnóstico (diferenciar diabéticos de controles) de cada um dos testes aplicados aqui, o $_{mf}$ERG teve os maiores índices combinados de sensibilidade e especificidade (73 e 100%). Os testes psicofísicos de visão de cores e sensibilidade ao contraste MC e PC tiveram, de modo geral, índices menores (71 e 83%; 62 e 100%/ 55 e 94%). A comparação entre as áreas sob as curvas obtidas com estes testes não mostrou diferença entre os resultados (*vide* tabela 24), indicando que probabilidade de obtenção de resultado verdadeiro-positivo ser maior que a de falso-positivo não é diferente entre os testes. Os testes de perimetria SAP e SWAP que apresentaram capacidade diagnóstica pior (30 e 96%; 74 e 68%), por outro lado, tiveram áreas significativamente diferentes daquelas obtidas com os testes anteriores.

Assim, os dados deste trabalho indicam que os métodos utilizados para a avaliação das respostas funcionais de eletrorretinografia, visão de cores e sensibilidade ao contraste de luminância têm alto poder diagnóstico, podendo identificar precocemente prejuízos visuais provocados pela diabetes. Mais ainda, os resultados obtidos em cada teste são equivalentes entre si e portanto, em um contexto clínico em que se queira investigar o acometimento precoce da visão em pacientes diabéticos, a avaliação de uma dentre as 3 funções não compromete significativamente a sensibilidade de detecção das perdas funcionais.

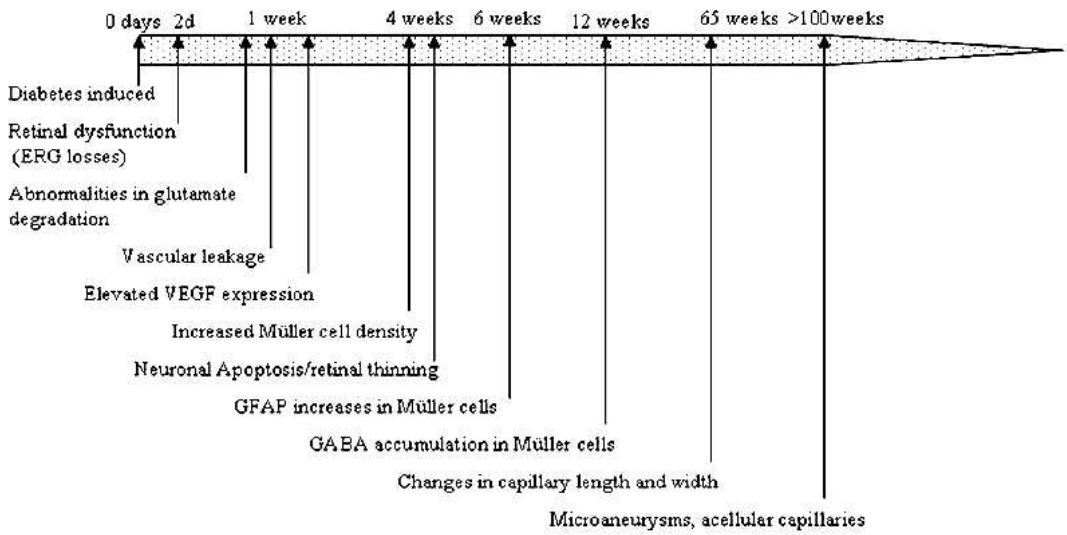
Na análise da freqüência de respostas alteradas em cada teste (figura 18) e as características clínicas dos pacientes que tiveram bom ou mau desempenho nos testes mais sensíveis (tabelas 21 e 22). Observamos que apesar de haver predomínio de pacientes sem retinopatia, com menor duração da doença e menor glicemia no momento do teste no grupo que teve resultado normais e o inverso ocorrer no grupo de pacientes que tiveram apenas resultados alterados, os dois grupos extremos representam juntos menos da metade do total de pacientes avaliados. Portanto, a maior parte dos pacientes avaliados teve desempenho variado nos testes aplicados aqui, com classificações normais e alteradas entre os diferentes testes. É possível que este seja o motivo da falta de correlação entre os parâmetros clínicos e os dados funcionais observados. Ainda, é possível supor que a causa da perda funcional detectada nos diferentes testes utilizados não se reflita necessariamente nos parâmetros clínicos relacionados à doença.

6.6 Origem do déficit funcional

Quanto à origem do dano funcional, os resultados do presente trabalho indicam que esteja essencialmente na retina. A ausência de correlação de todos os testes aplicados aqui com a glicemia medida na hora do teste indica que os déficits observados são

provavelmente devidos a alterações crônicas. O fato de que as alterações estão presentes na ausência de retinopatia indica origem neural para a disfunção retiniana. As repercussões observadas na avaliação psicofísica corroboram a existência de dano neural da diabetes.

O conceito de que a diabetes seja, entre outros aspectos, uma doença neurodegenerativa da retina é recente. Existe inclusive a hipótese de as alterações neurais é que sejam a causa do comprometimento vascular (Alistair & Barber, 2003; Bardner *et al*., 2002). Neste sentido, Fletcher *et al*. (2007) apresentaram o curso temporal das alterações observadas em ratos com diabetes induzida. No diagrama publicado pelos autores (figura 20), observa-se que diversos aspectos da função neuroglial medidos inclusive pelo ERG são afetados antes que as alterações vasculares sejam observadas.



de Fletcher et al., 2007

Figura 20: Curso temporal das alterações neurogliais e vasculares observadas em ratos diabéticos.

O acometimento neuroglial durante a diabetes ocorre como conseqüência de alterações em diversos mecanismos. A seguir, descrição dos principais achados e como sua implicação funcional relaciona-se com os achados deste trabalho.

Apoptose de células ganglionares foi observada na retina de pacientes diabéticos e em modelos experimentais (Barber *et al*., 1998; El-Asrar *et al*., 2004; Martin *et al*., 2004). A função deste grupo celular está intimamente relacionada com a sensibilidade ao contraste,

mecanismos de controle de ganho de contraste e adaptação (para revisão, Demb, 2008; Silveira *et al*., 2004).

Roufail *et al*. (1998) observaram inativação de células amácrinas na retina de ratos apenas 3 semanas após a indução de diabetes. As alterações neuronais observadas não ocorreram, entretanto, em ratos que tiveram mantidos níveis normais de glicose circulante por meio do uso de insulina. Posteriormente, achados semelhantes foram relatados por outros autores (Gastinger *et al*., 2006; Seki *et al*., 2004; Zeng *et al*. 2000).

Localizadas na camada plexiforme interna da retina, as células amácrinas têm papel fundamental nos processamentos laterais e de convergência da retina (para revisão, Masland, 2001). As origens celulares da resposta eletrofisiológica medida pelo $_{mf}$ERG ainda não são inteiramente conhecidas. Assim, buscando paralelo com outros métodos, sabe-se que os potenciais oscilatórios (OP) do eletrorretinograma de campo total ($_{ff}$ERG) resultam da atividade de retro- e ântero-alimentação entre células amácrinas, bipolares e ganglionares (Wachtmeister, 1998). Alterações destas respostas são atribuídas por alguns autores ao comprometimento vascular da retina causado pela diabetes (Bresnick *et al*., 1984; Bresnick & Pala, 1987; Hancock & Kraft, 2004). No entanto, o mesmo tipo de alteração nos OPs está presente em ate 30% dos diabéticos sem retinopatia. Nesses casos, a alteração funcional é atribuída à perda de células amácrinas dopaminérgicas (Holopigian *et al*., 1994; Shirao & Kawasaki, 1998; Wachtmeister, 1998).

Ng *et al*., (2004) observaram *upregulation* dos receptores NMDA de glutamato na retina de ratos diabéticos. As alterações foram observadas nas camadas plexiformes interna e externa, acometendo células ganglionares, amácrinas e bipolares. Lieth *et al*., (2000) identificaram anormalidades em duas cadeias enzimáticas de metabolismo do glutamato na retina de camundongos diabéticos. O conseqüente acúmulo de glutamato na retina é neurotóxico e afeta sobretudo as células de Muller da retina. Sabe-se que estas células da glia da retina têm, entre outras funções, papel essencial na geração do ERG (Miller & Dowling, 1970).

As implicações da perda de fotorreceptores na visão de cores são e*vide*ntes e inquestionáveis. É esperado que uma doença metabólica, em que a absorção de glicose está prejudicada possa ter efeitos expressivos sobre os fotorreceptores, que são as células de maior demanda metabólica na retina (Ames *et al*., 1992). E*vide*ncias anatômicas de perda de fotorreceptores têm sido demonstras em modelos animais com reatos e camundongos (Aizu *et al*., 2002; Barber *et al*., 1998; Park *et al*. 2003). Em alguns casos, a apoptose deste grupo celular na retina de ratos pode ser observada apenas 4 semanas após a indução de diabetes (Park *et al*., 2003). Em estudo com retina de pacientes diabéticos, Cho *et al*. (2000) encontraram redução seletiva no número de cones S. Uma das causas aventadas para a perda de fotorreceptores na diabetes parece ser a disfunção de receptores de insulina localizados na retina externa (Yi *et al*., 2005).

6.7 Considerações finais

O presente trabalho contribui para o crescente corpo de evidências acerca do acometimento neural precoce causado pela diabetes e observado através de diversos métodos de avaliação funcional. Aqui foram apresentadas perdas significativas na resposta eletrofisiológica da retina, na sensibilidade ao contraste acromático mediada pelas vias MC e PC e na discriminação cromática em todos os três eixos de confusão de cor. As perdas funcionais foram observadas em pacientes com e sem retinopatia e não houve diferença significante entre o desempenho dos pacientes de ambos os grupos na maior parte dos parâmetros analisados.

Com o crescente conhecimento acerca dos mecanismos neurais que ocorrem durante a diabetes e o aumento das possibilidades de obtenção de tratamentos (Aiello *et al*., 2006; Harris *et al*., 1996; Napoli, 1999; Seki *et al*., 2004), a avaliação do estado dos órgãos-alvo da doença torna-se ponto essencial. Especificamente na retinopatia diabética, é essencial que o tratamento seja implementado antes do estabelecimento dos sintomas

clínicos (Barber, 2003). Deste modo, o acesso a medidas sensíveis da função visual deve ser importante na caracterização do real estado da doença e na identificação e acompanhamento de pacientes sujeitos a potenciais intervenções clínicas.

7 CONCLUSÕES

- As alterações funcionais medidas pelo $_{mf}$ERG, Perimetria, Teste do Pedestal, Teste de Cores de Cambridge que se observou neste trabalho precedem o surgimento das alterações morfológicas da retina. Apesar de exacerbar as perdas funcionais, a presença de retinopatia não determinou diferenças significativas com relação aos danos observados nos pacientes sem retinopatia, em nenhum dos testes aplicados;
- A sensibilidade de detecção do dano funcional diabético foi equivalente entre as avaliações feitas por meio do $_{mf}$ERG, do *Teste de cores de Cambridge* e teste do pedestal de sensibilidade ao contraste acromático;
- Os dados aqui apresentados confirmam a idéia de uma etiologia neural para as perdas funcionais causadas pela diabetes;
- Os mecanismos neurais que levam ao dano sensorial observado aqui são provável e essencialmente retinianos;
- Não houve efeito específico ou seletivo do dano neural sobre o processamento de contraste acromático mediado pelas vias de processamento paralelo MC ou PC;
- A presença de defeito de visão de cores difuso, presente tanto nos eixos vermelho/verde quanto azul/amarelo, favorece a idéia acometimento da retina externa e interna, com efeito não específico sobre as vias de processamento da informação visual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aiello LP, Clermont A, Arora V, Davis MD, Sheetz MJ, Bursell SE. (2006). Inhibition of PKC β by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. Investigative Ophthalmology and Visual Science 47, 86-92.

Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. (2002). Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. Neuropathology22:161–170.

Alexander KR, Pokorny J, Smith VC, Fishman GA, Barnes CS. (2001). Contrast discrimination deficits in retinitis pigmentosa are greater for stimuli that favor the magnocellular pathway. Vision Research 41 671-683.

Alistair J, Barber A. (2003). New view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry: 283-290.

American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. (2003). Diabetes Care 26, 917-932.

Anderson RS, O'Brien C. (1997). Psychophysical e*vide*nce for a selective loss of M ganglion cells in glaucoma. Vision Research 37, 1079-1083.

Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. (2008). Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. Clinical & Experimental Ophthalmology 36, 455-463.

Asenjo AB, Rim J, Oprian DD. (1994). Molecular determinants of human red/green color discrimination. Neuron 12, 1131-1138.

Badr GA, Tang J, Ismail-Beigi F, Kern TS. (2000). Diabetes downregulates GLUTI expression in the retina and its microvessels but not in the cerebral cortex or its microvessels. Diabetes 49, 1016–1021.

Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Hultgren S, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF. (1994). Impaired contrast sensitivity in adolescents and young Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Acta Ophthalmologica 72-6, 668-673.

Bartels A, Zeki S. (2000). The architecture of the colour centre in the human visual brain: New results and a review. European Journal of Neuroscience 12, 172-193.

Barton FB, Fong DS, Knatterud GL. (2004). Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. American Journal of Ophthalmology 138: 119-124.

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

Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. (1985). Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology 103, 1317-1324.

Bresnick GH, Korth K, Groo A, Palta M. (1984). Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. Archives of Ophthalmology 102, 1307-1311.

Bresnick GH, Palta M. (1987). Oscillatory potential amplitudes. Relation to severity of diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology 105, 929-9233.

Brinchmann-Hansen O, Bangstad HJ, Hultgren S, Fletcher R, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L.

(1993). Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. Acta Ophthalmologica 71, 230-2307.

Buchsbaum G, Gottschalk A. (1984). Chromaticity coordinates of frequency-limited functions. Journal of the Optical Society of America A 1, 885-887.

Cai J, Boulton M. (2002). The pathogenesis of diabetic retinopathy: Old concepts and new questions. Eye 16, 242-260.

Cheung N, Wong TY. (2008). Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. Progress in Retinal and Eye Research 27, 161-176.

Chibber R, Molinatti PA, Kohner EM. (1999). Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. Cellular and Molecular Biology 45, 47–57.

Cho NC, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. (2000). Selective Loss of S-Cones in Diabetic Retinopathy. Archives of Ophthalmology118,1393-1400.

Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. (2003). Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care 26 2653-2664,

Cunha-Vaz J. (2007). Characterization and Relevance of Different Diabetic Retinopathy Phenotypes. In In Diabetic retinopathy. Editor, Gabriele E. Lang. Developments in ophthalmology, v. 39, 13-30.

Cusick M, Meleth AD, Agrón E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, (...), Chew EY. (2005). Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 27. Diabetes Care 28, 617-625.

Dacey DM, Lee BB. (1994). The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. Nature 367, 731-735.

Daley ML, Watzke RC, Riddle MC. (1987). Early loss of blue-sensitive color vision in patients with type I diabetes. Diabetes Care 10, 777-781.

DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 329 977– 986.

De Monasterio FM, McCrane EP, Newlander JK, Schein SJ. (1985). Density profile of blue-sensitive cones along the horizontal meridian of macaque retina. Investigative Ophthalmology and Visual Science 26, 289-302.

Dean FM, Arden GB, Dornhorst A. (1997). Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin-dependent diabetic subjects. British Journal of Ophthalmology 81 27-30.

Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L. (1985). Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: A new technique for rapid assessment. British Journal of Ophthalmology 69: 136-142.

Demb JB. (2008). Functional circuitry of visual adaptation in the retina. Journal of Physiology 15, 4377-4384.

Deschênes MC, Coupland SG, Ross AS, Fick GH. (1998). Early macular dysfunction detected by focal electroretinographic recording in non-insulin-dependent diabetics without retinopathy. Documenta Ophthalmologica 94 223-237.

Di Leo MAS, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, Ghirlanda G. (1992). Nonselective Loss

of Contrast Sensitivity in Visual System Testing in Early Type I Diabetes. Diabetes Care 15-5 620-624.

Dias JFP. (2000). Campo visual. In: Campo visual. Jose Francisco Pinheiro Dias & Paulo Imamura. 2° ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, Brasil.

Doucet J, Moore N, Gancel A, Courtois H, Schrub JC. (1991). Diabetic Dyschromatopsia - a Multifactorial Approach in 100 Diabetic-Patients. Diabetes& Metabolism 17 31-37.

Dunn JA. (1991). Age-dependent accumulation of Nε-(carboxymethyl)lysine and Nε-(carboxymethyl)hydroxylysine in human skin collagen. Biochemistry 30, 1205-1210.

El-Asrar AMA, Dralanas L, Missotten, Al-Jadaan IA, Geboes K. (2004). Expression of apoptosis marked in the retinas of human subjects with diabetes. Investigative Ophthalmology & Visual Science 45, 2760-2766.

Enroth-Cugell, C. & Robson, J.G. (1966). The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat, Journal of Physiology, 187, 517–552.

Ewing FME, Deary IJ, Strachan WJ, Frier BM. (1998). Seeing Beyond Retinopathy in Diabetes: Electrophysiological and Psychophysical Abnormalities and Alterations in Vision. Endocrine Reviews 19 462 – 476.

Federação Internacional de Diabetes. (2005). http://www.idf.org/

Feitosa-santana C. Oiwa N, Paramei G, Bimler D, Costa MF, Lago M, Nishi M, Ventura DF; (2006). Color space distortions in patients with type 2 diabetes mellitus. Visual Neuroscience 23, 663-668.

Fledelius HC, Miyamoto K. (1987). Diabetic myopia-- is it lens-induced? An oculometric study comprising ultrasound measurements. Acta Ophthalmol 65, 469-473.

Fong DS, Barton FB, Bresnick GH. (1999). Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study report no. 15. American Journal of Ophthalmology 128, 612-617.

Fortune B, Bearse MA Jr, Cioffi GA, Johnson CA. (2002). Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science 43 2638-2647.

Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. (1999) Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 40:2638-2651.

Gastinger MJ, Singh RSJ, Barber AJ. (2006). Loss of Cholinergic and Dopaminergic Amacrine Cells in Streptozotocin-Diabetic Rat and Ins2Akita-Diabetic Mouse Retinas. Investigative Ophthalmology and Visual Science 47, 3143-3150.

Greco AV, Di Leo MAS, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Marietti G, Ghirlanda G. (1994). Early selective neuroretinal disorder in prepubertal type 1 (insulin-dependent) diabetic children without microvascular abnormalities. Acta Diabetologica 31, 98–102.

Greenstein V, Sarter B, Hood D, Noble K, Carr R. (1990). Hue discrimination and S cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology and Visual Science 31, 1008–1o14.

Greenstein V, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE. (2000). The Nature and Extent of Da retina Dysfunction Associated with Diabetic Macular Edema. Investigative Ophthalmology & Visual Science 41-11 3643-3654.

Grierson DJ. (1997). Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic Annals of

the Rheumatic Diseases 56, 188-190.

Gualtieri M. (2004). Visão de cores em pacientes com diabetes tipo 2. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Orientador: Dora Selma Fix Ventura.

GUALTIERI M, BANDEIRA M, HAMER RD, COSTA MF, OLIVEIRA AGF DE, MOURA ALA, SADUN F, DeNEGRI AM, BEREZOVSKY A, SALOMAO SR, CARELLI V, VENTURA DF. (2008). Psychophysical analysis of contrast processing segregated into magnocellular and parvocellular systems in asymptomatic carriers of 11778 Leber's hereditary optic neuropathy. Visual Neuroscience 25, 469-474.

Gurler B, Vural H, Yilmaz N, Oguz H, Satici A, Aksoy N. (2000). The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. Eye 14, 730–735.

Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. (1995). Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. Molecular Medicine 1, 527–534.

Han Y, Bearse MA, Schneck ME, Berez S, Jacobsen C, Adams AJ. (2004a). Towards optimal filtering of ‘‘standard’’ multifocal electroretinogram (mfERG) recordings: findings in normal and diabetic subjects. British Journal of Ophthalmology 88, 543-550,

Han Y, Schneck ME, Bearse MA Jr, Barez S, Jacobsen CH, Jewell NP, Adams AJ. (2004b). Formulation and evaluation of a predictive model to identify the sites of future diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science 45, 4106-4112.

Hancock HA, Kraft TW. (2004). Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. Investigative Ophthalmology & Visual Science 45, 1002-1008.

Hardy KJ, Liptom J, Scase MO, Foster DH, Scarpello JHB. (1992). Detection of Color-Vision Abnormalities in Uncomplicated Type-1 Diabetic-Patients with Angiographically Normal Retinas. British Journal of Ophthalmology 76, 461-464.

Harris A, Arend O, Danis RP, Evans D, Wolf S, Martin BJ. (1996). Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. British Journal of Ophthalmology 80, 209-213.

Holopigian K, Clewner L, Seiple W, Kupersmith MJ. (1994). The effects of dopamine blockade on the human flash electroretinogram. Documenta Ophthalmologica 86, 1-10.

Holopigian 2001

Hood DC, Greenstein V, Frishman L, Holopigian K, Viswanathan S, Seiple W, Ahmed J, Robson JG. (1999). Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. Vision Research 36 2285-2291.

Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, Viswanathan S. (2002). Retinal origins of the primate multifocal ERG: Implications for the human response. Investigative Ophthalmology and Visual Science 43, 1673-1685.

Hood DC. (2000). Assessing retinal function with the multifocal technique. Progress in Retinal and Eye Research 19, 607-646.

Hudson C, Flanagan JG, Turner GS, Chen HC, Young LB & McLeod D. (1998). Short-wavelength sensitive field loss in patients with clinically significant diabetic macular oedema. Diabetologia 41, 918–928.

Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. (1983). Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to

diabetes. Acta Ophthalmologica 61, 94-101.

Ismail GM, Whitaker D. (1998). Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. Ophthalmic and Physiological Optics 18, 3-12.

Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. In Diabetic retinopathy. Editor, Gabriele E. Lang. Developments in ophthalmology, v. 39, 1-12.

Kaplan E & Shapley RM. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. Proceedings of the National Academy of Science USA 83, 2755–2757.

Kaplan, E. & Shapley, R.M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. Journal of Physiology, 330, 125–143.

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.

Klein *et al*., 1999;

Krauskopf J, Williams DR, Heeley DW. (1982). Cardinal directions of color space. Vision Research 22, 1123-1131.

Kurtenbach A, Schiefer U, Neu A, Zrenner E. (1999). Development of brightness matching and colour vision deficits in juvenile diabetics. Vision Research 39,1221-1229.

Kurtenbach A, Wagner U, Neu A, Schiefer U, Ranke MB, Zrenner E. (1994). Brightness Matching and Color Discrimination in Young Diabetics without Retinopathy. Vision Research 34, 115-122.

Lakowski R, Aspinall PA, Kinnear PR (1972). Association between colour vision losses and diabetes mellitus. Ophthalmol Research 4,145–159.

Lee BB, Pokorny J, Smith VC, Martin PR, Valberg A. (1990). Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. Journal of the Optical Society of America A7, 2223–2236.

Lee BB. (2004). Paths to colour in the retina. Clinical and Experimental Optometry 87, 239-248.

Le Grand Y. Retinal illumination. In Light, Colour and Vision. New York: John Wiley & Sons, 1957; 94–97.

Li Q, Zemel E, Miller B, Perlman I. (2002). Early Retinal Damage in Experimental Diabetes: Electroretinographical and Morphological Observations. Experimental Eye Research 74, 615-625.

Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M, The Penn State Retina Research Group. (2000). Diabetes Reduces Glutamate Oxidation and Glutamine Synthesis in the Retina. Experimental Eye Research, 70, 723-730.

Lovasik JV, Kergoat H. (1993). Electroretinographic Results and Ocular Vascular Perfusion in Type-1 Diabetes. Investigative Ophthalmology & Visual Science 34, 1731-1743.

Lutze M, Bresnick GH. (1994). Lens-corrected visual field sensitivity and diabetes. Investigative Ophthalmology and Visual Science 35, 649-655.

Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L. (2008). Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 359:2220-2232.

McKendrick AM, Vingrys AJ, Badcock DR, Heywood JT. (2001). Visual dysfunction between migraine events. Investigative Ophthalmology and Visual Science 42, 626-633.

Mollon JD, Reffin JP. (1989). A computer-controlled colour vision test that combines the principles of Chibret and of Stilling. Journal of Physiology 414, 5P.

Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. (2004). Death of retinal neurons in streptzotocin-induced diabetic mice. Investigative Ophthalmology and Visual Science 45, 3330-3336.

Masland RH. (2001). The fundamental plan of the retina. Nature Neuroscience 4, 877-886.

Miller RF, Dowling JE. (1970). Intracellular responses of the Muller (glial) cells of the mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram. Journal of Neurophysiology 33, 323-341.

Mortlock KE, Chiti Z, Drasdo N, Owens DR, North RV. (2005). Silent substitution S-cone electroretinogram in subjects with diabetes mellitus. Ophthalmic and Physiological Optics 25, 392-399.

Napoli JL. (1999). Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids 1440, 139-162.

Nathans J, Thomas D, Hogness DS. (1986). Molecular genetics of human color vision: The genes encoding blue, green, and red pigments. Science 232, 193-202.

Ng JS, Bearse Jr MA, Schneck ME, Barez S, Adams AJ. (2008). Local Diabetic Retinopathy Prediction by Multifocal ERG Delays over 3 Years. Investigative Ophthalmology and Visual Science 49, 1622-1628.

Ng YK, Zeng XX, Ling EA. (2004). Expression of glutamate receptors and calcium-binding proteins in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. Brain Research 1018, 66-72.

Nomura R, Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. (2000). Blue-on-yellow perimetry to evaluate S cone sensitivity in diabetics. Ophthalmic Research 32, 69-72.

North RV, Farrell U, Banford D, Jones C, Gregory JW, Butler G, Owens DR. (1997). Visual function in young IDDM patients over 8 years of age. A 4-year longitudinal study. Diabetes Care 20, 1724-1730.

Ong GL, Ripley LG, Newsom RSB, Casswell AG. (2003). Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. British Journal of Ophthalmology 87, 747-752.

Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA, Fung W. (1997). Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. Investigative Ophthalmology and Visual Science 38, 2586-2596.

Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, Oh SJ. (2003). Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. Diabetologia 46, 1260-1268.

Pokorny J, Smith VC. (1997). Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular pathway contrast gain. Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision, 14, 2477-2486.

Purpura K, Tranchina D, Kaplan E, Shapley RM. (1990). Light adaptation in the primate retina: analysis of changes in gain and dynamics of monkey retinal ganglion cells. Visual Neuroscience 4, 75-93.

Regan BC, Reffin JP, Mollon JD. (1994). Luminance noise and the rapid determination of discrimination ellipses in colour deficiency. Vision Research 34, 1279-1299.

Remky A, Arend O & Hendricks S (2000): Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 274–281.

Remky A, Weber A, Hendricks S, Lichtenberg K, Arend O. (2003). Short-wavelength automated perimetry in patients with diabetes mellitus without macular edema. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 241, 468-471.

Roorda A, Williams DR. (1999). The arrangement of the three cone classes in the living human eye, Nature 397, 520–522.

Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. (1999). Emerging Epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 22, 345-354.

Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. (1986). Color vision defects in early diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 104, 225–228.

Roy MS, McCulloch C, Hanna AK, Mortimer C. (1984). Colour vision in long-standing diabetes mellitus. British Journal of Ophthalmology 68, 215–217.

Schneck ME, Bearse Jr MA, Ying H, Barez S, Jacobsen C, Adams AJ. (2004). Comparison of mfERG waveform components and implicit time measurement techniques for detecting functional change in early diabetic eye disease. Documenta Ophthalmologica 108, 223-230.

Scholl HPN, Zrenner E. (2000). Electrophysiology in the Investigation of Acquired Da retina Disorders. Survey of Ophthalmology 45, 29-47.

Seiple W, Greenstein VC, Holopigian K, Carr RE, Hood DC. (2002). A method for comparing psychophysical and multifocal electroretinographic increment thresholds. Vision Research 42, 257-269.

Seki M, Tanaka T, Nawa H, Usui T, Fukuchi T, Ikeda K, *et al*. (2004). Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. Diabetes 53, 2412-2419.

Shirao Y, Kawasaki K. (1998). Electrical Response from Diabetic Retina. Progress in Retina and Eye Research 17 59-76.

Silveira LC, Saito CA, Lee BB, Kremers J, da Silva Filho M, Kilavik BE, Yamada ES, Perry VH. (2004). Morphology and physiology of primate M- and P-cells. Progress in Brain Research144, 21-46.

Silveira LCL, Perry VH. (1991). The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. Neuroscience 40, 217-237.

Sony P. (2004). Use of optical coherence tomography in myopia. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 41, 325.

Stockman A, Sharpe LT. (2000). The spectral sensitivities of the middle- and long-wavelengths sensitive cones derived from measurements in observers of known genotype, Vision Research 40, 1711–1737.

Sutter EE, Tran D. (1992). The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. Vision Research, 32, 433-446.

Sutter EE. (1991). The fast m-transform: A fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. SIAM Journal for Computing, 20, 686–694.

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

Sutter EE. (2001). Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. Vision Research, 41, 1241-1255.

Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. (1996). S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds. Investigative Ophthalmology and Visual Science 37, 680-684.

Toth CAMD, Narayan DG, Roach WP, Birngruber R, Boppart SA, Hee MR, *et al*. (1997). Optical coherence tomography of the retinal response to ultrashort laser pulses.Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering 2975, 126-132.

Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. (1988).The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. Ophthalmology 95, 693-698.

Trick GL, Trick LR, Kilo C. (1990). Visual-Field Defects in Patients with Insulin-Dependent and Noninsulin-Dependent DIABETES. Ophthalmology, 97, 475-482.

Tyler CW. (1987). Analysis of visual modulation sensitivity. III. Meridional variations in peripheral flicker sensitivity. Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science 4, 1612-1619.

Tyrberg M, Ponjavic V, Lo vestam-Adrian M. (2005). Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. Documenta Ophthalmologica 110, 137-143,

Tyrberg M, Ponjavic V, Lövestam-Adrian M. (2008). Multifocal electroretinogram (mfERG) in patients with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone (FAZ). Documenta Ophthalmologica 117, 185-189.

Tzekov R, Arden GB. (1999). The Electroretinogram in Diabetic Retinopathy. Survey of Ophthalmology 44 53-60.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352, 837–853.

Ventura DF, Nishi M, Bernicki M, Costa MF, Bonci D, Gualtieri M, Souza JM. (2003b). Early vision loss in diabetic patients assessed by the Cambridge Colour vision test. In: Normal and Defective Color Vision. Mollon JD, Pokorny J e Knoblauch K. (editors). Oxford University Press 395-403.

Ventura DF, Silveira LCL, Rodrigues AR, Souza JM, Gualtieri M, Bonci D, Costa MF. (2003a). Preliminary norms for the Cambridge Colour vision test. In: Normal and Defective Color Vision. Mollon JD, Pokorny J e Knoblauch K. (editors). Oxford University Press 331-339.

Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. (2007). Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 48, 4963-73.

Wachtmeister L. (1998). Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. Progress in Retina & Eye Research. 17 485-521.

Walsh TJ. (1996). Visual Field. In: Visual Field: examination and interpretation. Thomas J Walsh ed, 2a ed. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, USA.

Wang YD, Wu JD, Jiang ZL, Wang YB, Wang XH, Liu Chao, Tong MQ. (2007). Comparative Proteome Analysis of Neural Retinas from Type 2 Diabetic Rats by Two-dimensional Electrophoresis. Current Eye Research 32:891-901.

Wassle H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. Nature Reviews Neuroscience 5, 747-757.

West CG, Gildengorin G, Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Lott L, Brabyn JA. (2002). Is vision function related to physical functional ability in older adults? Journal of American Geriatric Society 50, 136-145.

Wild JM. (2001). Short wavelength automated perimetry. Acta Ophthalmologica Scandinavica 79, 546–559.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27, 1047-1053.

Wolf JE, Arden GB. (1996). Selective magnocellular damage in melanoma-associated retinopathy: Comparison with congenital stationary nightblindness, Vision Research 36, 2369-2379.

World Health Organization. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org.,

Yamamoto S, Takeuchi S, Kamiyama M. (1998). The short wavelength-sensitive cone electroretinogram in diabetes: relationship to systemic factors. Documenta Ophthalmologica 94: 193-200.

Yi X, Schubert M, Peachey NS, Suzuma K, Burks DJ, Kushner JA, Suzuma I, (...), White MF. (2005). Insulin receptor substrate 2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. Journal of Neuroscience 25, 1240-1248.

Zeki S. (1990). A century of cerebral achromatopsia. Brain 113, 1721-1777.

Zeng XX, Ng YK, Ling EA. (2000). Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. Visual Neuroscience 17, 463-471.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Eletrorretinograma multifocal: base teórica

A informação topográfica da resposta eletrofisiológica é conhecida e preservada durante todo o processo de registro e análise do $_{mf}$*ERG*. Deste modo, é possível obter mapas diversos, criados a partir das respostas focais da retina Exemplos das respostas obtidas com o $_{mf}$*ERG* e dos mapas gerados encontram-se na figura 21.

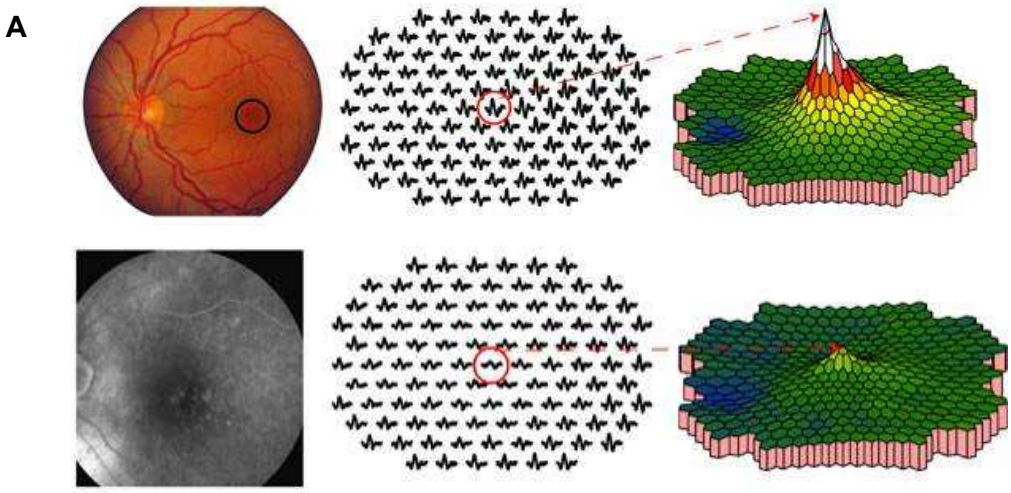


Figura 21 : Exemplo de mapa de respostas locais (mapa de ondas) e mapa 3D (amplitude do ERG local relativizado à área estimulada) de um sujeito normal obtidos com o $_{mf}$*ERG*. A região com resposta mínima (azul) à esquerda corresponde à região da papila óptica. de um paciente com degeneração macular. A região com resposta mínima (azul) à esquerda corresponde à região da papila óptica.

As respostas do $_{mf}$*ERG* são eliciadas pela apresentação de uma matriz de hexágonos que pode variar em quantidade de 2 a 512, de acordo com a resolução espacial para o mapeamento das respostas selecionada pelo examinador. Na configuração mais utilizada em protocolos clínicos e de pesquisa, a matriz de estímulos é composta por 103 hexágonos que abrangem uma área total na retina de aproximadamente 50º. A figura 22 mostra uma matriz com 103 elementos utilizada no $_{mf}$*ERG*.

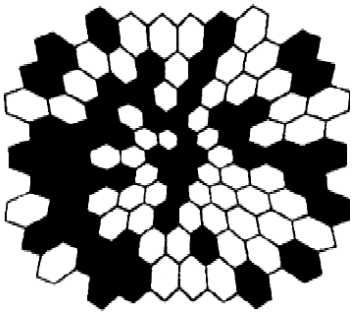


Figura 22: Matriz de estímulo do *mfERG* com 103 elementos.

- Desenvolvimento da matriz de estímulos

A configuração da matriz de estímulos do *mfERG* é formada a partir de Matrizes de Hadamard. Uma Matriz de Hadamard é composta apenas de valores +1 e -1. A seguir a matriz H_2, a menor possível, é representada.

$$H2 = \begin{bmatrix} +1 & +1 \\ +1 & -1 \end{bmatrix}$$

Partindo-se da matriz H_2 e aplicando-se sobre ela uma regra recursiva – transformada de *Hadamard-Walsh* – obtêm-se matrizes com número maior de elementos. A transformada é dada por:

$$H_n = \begin{bmatrix} +H_{n-1} & +H_{n-1} \\ +H_{n-1} & -H_{n-1} \end{bmatrix}$$

Assim, uma matriz de Hadamard tem sempre 2^{n-1} linhas e colunas. Ao iniciar um *mfERG* o examinador determina o número de linhas que definirão a matriz final utilizada para registro. A seguir, um exemplo do processo utilizado para obtenção da matriz de estímulos

com grande número de elementos (recursões da matriz de Hadamard), partindo de *n* 2 até 8.

$$H2 = \begin{bmatrix} +1+1 \\ +1-1 \end{bmatrix}$$

$$H_4 = \begin{bmatrix} +H_2 & +H_2 \\ +H_2 & -H_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} +1+1+1+1 \\ +1-1+1-1 \\ +1+1-1-1 \\ +1-1-1+1 \end{bmatrix}$$

$$H_8 = \begin{bmatrix} +H_4 & +H_4 \\ +H_4 & -H_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} +1+1+1+1+1+1+1+1 \\ +1-1+1-1+1-1+1-1 \\ +1+1-1-1+1+1-1-1 \\ +1-1-1+1+1-1-1+1 \\ +1+1+1+1-1-1-1-1 \\ +1-1+1-1-1+1-1+1 \\ +1+1-1-1-1-1+1+1 \\ +1-1-1+1-1+1+1-1 \end{bmatrix}$$

Exceto pela primeira linha e coluna, metade dos componentes de uma matriz de Hadamard são +1, equivalentes aos hexágonos acesos ou brancos do $_{mf}$ERG, e a outra metade são -1, correspondentes aos hexágonos apagados ou pretos como ilustrado na figura 22 anterior.

- Apresentação dos estímulos: seqüência m

Durante uma sessão de $_{mf}$ERG, múltiplas regiões da retina são estimuladas simultaneamente. Para garantir o ”isolamento” das respostas de cada região, a apresentação de cada elemento componente da matriz de estímulos deve ser isolada ou descorrelacionada de modo a não ser confundida com qualquer outro componente da matriz. O isolamento e a rotulação de cada um dos elementos da matriz ao longo de uma sessão de registro são feitos usando-se uma seqüência binária e pseudo-aleatória chamada

seqüência *m* que programa a seqüência de apresentação de cada elemento da matriz, fazendo com que cada um seja único (ao longo do tempo) e independente (ou descorrelacionado) dos outros.

Criadas no final da década de 1960, as *maximal length linear feedback shift register sequences* ou seqüências *m* são aplicadas usualmente em análises de sistemas não lineares e com múltiplas entradas, graças à semelhança entre as suas propriedades estatísticas e as notadas nos processos aleatórios (ruído branco). Algumas características observadas na seqüência *m* são especialmente úteis para sua aplicação no $_{mf}ERG$:

- Trata de forma descorrelacionada os diversos componentes de um sistema com múltiplos dados de entrada. Isto é garantido pela característica de ortogonalidade de funções
    - Os diversos elementos de entrada de um dado sistema considerado em uma seqüência m são tratados de modo a garantir que estes constituam funções ortogonais entre si. Funções ortogonais são caracterizadas por terem seu produto escalar (produto de vetores) sempre igual a zero. Isto é, em um espaço multidimensional definido pelo número de entradas do sistema em questão, um vetor (ou elemento da matriz de estímulos do $_{mf}ERG$) não se projeta sobre qualquer outro vetor deste sistema;
- É composta pela mesma quantidade de +1 e -1
    - Desta forma, garante-se a cada instante t de estimulação o número de áreas sendo estimuladas com luz acesa e apagada seja igual.
- É pseudo-aleatória, i.e., aleatória no comprimento finito de um ciclo e única para cada elemento.
    - O comprimento de um ciclo de uma seqüência *m* é determinado por 2^{n-1}, onde n determina o expoente usado para recursão da matriz elementar (*vide* item anterior). Considerando-se que a seqüência é formada por +1 e -1, qualquer produto da seqüência original quando deslocado por um ciclo, soma de 2

seqüências com fase deslocada, é uma réplica da original deslocada pelas unidades de um ciclo. Assim, a ordem de apresentação de cada um dos elementos da matriz dê estímulos é distinta e acaba por rotular o elemento a que se refere.

Seqüências m são geradas a partir de processos conhecidos como: registro de deslocamento e retroalimentação linear – *linear feedback shift register (LFSR).* Estes processos constituem a base de praticamente qualquer sistema digital que utilize seqüências binárias e pseudo-aleatorias tais como programas para criptografia e redes sem fio. Nos processos de LFSR, operações de soma e deslocamentos de bits a partir de um byte inicial podem ser feitos de duas formas: a implementação de Fibonacci e a implementação de Galois (veja Sutter, 1991 para detalhes).

Cada um destes processos é realizado sucessivamente até que ocorra uma primeira repetição. Neste momento, o processo é encerrado e, então, a seqüência pseudo-aleatória de números binários gerados pelos eventos de deslocamento é convertida em decimais formando então uma seqüência m. No sistema utilizado para o *mfERG* são geradas diversas seqüências m e uma delas é escolhida – segundo critério estabelecido no próprio programa que as gerou. A seqüência escolhida controla a apresentação, modulação entre luminância máxima e mínima, de cada elemento da matriz de estímulos.

- Análise dos registros: séries de Volterra e Kernels de resposta

Dada a apresentação de estímulo com múltiplos componente independentes variando no tempo, i.e., um sistema com múltiplos componentes, dinâmico e não-linear, a análise das respostas obtidas no mfERG pode ser feira utilizando-se a teoria de Volterra. A configuração de estímulos e o uso de séries de Volterra para o registro e a análise do *mfERG* é o que permite a avaliação simultânea, rápida e criteriosa de múltiplas áreas da retina. A teoria estabelece que, num determinado instante *t,* qualquer sistema não-linear dinâmico

pode ser tratado como uma soma de integrais de ordem infinitesimal. No $_{mf}$*ERG* a ordem é limitada pela quantidade e qualidade do sinal obtido do sistema em questão, i.e., a retina. O conjunto ou as séries de integrais que representam esses sistemas compõe as séries de Volterra (ver Sutter, 1991; 2000; 2001).

Cada integral presente nas séries de Volterra contém um *kernel.* No $_{mf}$*ERG* os *kernels* representam conjuntos de sinais extraídos a partir do total de respostas registradas durante o exame. O cálculo para extração dos *kernels* pode envolver um ou mais instantes de estimulação da retina ao longo do tempo, o que determina a ordem do *kernel* observado.

Com a obtenção de diferentes *kernels* de resposta, de baixa e alta ordem, é possível revelar o efeito de interações temporais e espaciais que ocorrem na retina em resposta à luz sobre o sinal registrado. A figura 23 mostra os critérios aplicados para extração dos os *kernels* de 1ª e 2ª ordem do $_{mf}$*ERG*.

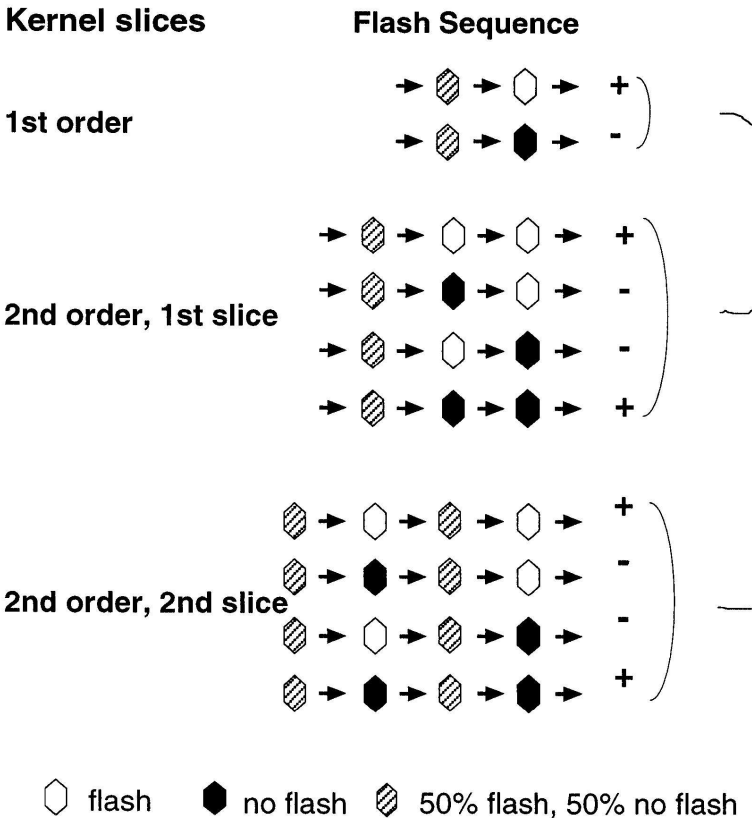


Figura 23: Exemplo de como os registros obtidos são manipulados na extração de diferentes *kernels*. A resposta é somada ou subtraida de acordo com a sequencia de estímulos da qual resulta.

Esta configuração de análise, por meio do cálculo de kernels, permite prever a resposta do sistema a qualquer seqüência arbitrária de estímulos. Assim, é possível sintetizar sinais do $_{mf}$*ERG*.

APÊNDICE B - Perimetria visual: conceitos básicos

O exame de campimetria ou perimetria visual corresponde à medida psicofísica dos limiares de detecção luminosa ao longo do campo visual. Considera-se campo visual como "*o conjunto de pontos no espaço que o olho teoricamente imóvel percebe, podendo ser monocular ou binocular".* (Dias, 2001).

A medida de sensibilidade a luz ao longo do campo visual constitui exame com vasta aplicação clínica, sendo utilizada sobretudo no diagnóstico e acompanhamento de doenças retinianas – distrofias e degenerações da retina, retinopatia diabética, descolamento de retina – e neuro-oftalmológicas – tumores orbitários, da hipófise, acidentes vasculares.

A expressão da área de campo visual é dada por medidas em graus correspondentes à excentricidade entre um ponto determinado e o ponto de fixação ou eixo visual tomado como o ponto de referencia que tem excentricidade 0°. Tomando o eixo visual como ponto de origem de uma reta horizontal e uma vertical di*vide*-se o campo visual em quatro quadrantes que são denominados de acordo com sua posição como nasal ou temporal superior ou inferior.

As medidas de extensão de um campo visual monocular normal são: 60° nos campos superior e nasal; entre 70° e 75° no campo inferior e entre 100° e 109° no campo temporal (Dias, 2001). Os valores de extensão das áreas do campo visual podem variar entre os sujeitos, uma vez que estes dados exceto para o campo temporal, podem ser limitados por características de estruturas anatômicas faciais como o nariz e ossos do rebordo orbitário.

A figura 24 mostra um exemplo de campo visual normal.

SUPERIOR

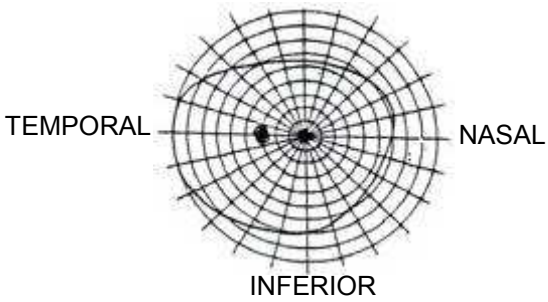


Figura 24 : campo visual normal medido no olho esquerdo. A área em preto no campo temporal corresponde à mancha cega.

A sensibilidade varia consideravelmente de acordo com a área do campo visual. A região da fóvea é onde a sensibilidade para a detecção de luz é maior. A partir dela em direção as extremidades nasal e temporal do campo, a sensibilidade reduz. Na área do campo visual correspondente à região da papila óptica não há sensibilidade à luz e esta região do campo visual é denominada mancha cega. A representação gráfica desta variação de sensibilidade ao longo do campo visual origina o que se conhece como ilha de visão. A figura 25 mostra como é a ilha de visual de um sujeito com campo visual normal.

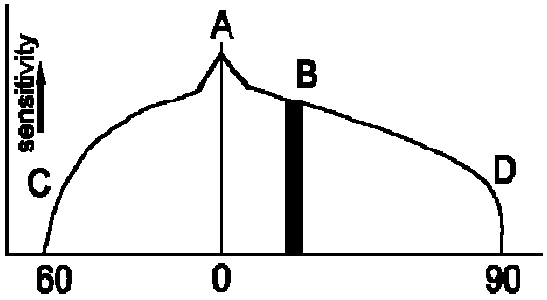


Figura 25 : ilha de visão de um sujeito normal. No eixo x tem-se graus de excentridade retiniana a partir da fóvea. No eixo y, sensibilidade. (A) fóvea; (B) mancha cega; (C) extremidade nasal do campo visual e (D) extremidade temporal do campo.

Dentro de limites de variação normal, há ainda outros fatores que podem influenciar nas medidas de sensibilidade ao longo do campo visual. São estes:

- Idade: a sensibilidade ao longo do campo visual reduz com o avanço da idade. A magnitude da redução é estimada em 0,8 dB por década em medidas na SAP (Heijl *et al*. 1987; Flanagan *et al*. 1993) e aproximadamente 2 dB por década na SWAP

(Johnson e Marshall, 1995). A diminuição de sensibilidade é atribuída à redução da oferta de oxigênio na retina periférica que se estabelece em decorrência de alterações vasculares e também à miose comum em indivíduos da 3ª idade (Walsh, 1996);

- Diâmetro pupilar: diâmetro pupilar muito reduzido, menor que 2 milímetros, leva à redução do campo visual;
- Anatomia facial individual: variações da estrutura óssea, sobretudo das órbitas e nariz podem influenciar as medidas de campo visual;
- Tamanho angular do estímulo: estímulos pequenos são melhor detectados pela retina central. Medidas de campo visual obtidas com este tipo de estímulo são reduzidas em relação a medidas feitas com estímulos maiores;
- Luminância e cromaticidade do estímulo ou do fundo: a variação da intensidade do estímulo é fundamental para as técnicas de perimetria em que se mede limiar bem como para a detecção e medida de escotomas relativos. A manipulação do parâmetro cromaticidade tanto do fundo quanto do estímulo é especialmente útil no diagnóstico de algumas doenças.A perimetria feita com estímulo vermelho sobre fundo branco, por exemplo, é mais sensível na detecção de casos de intoxicação retiniana por uso de cloroquina que a perimetria convencional em que estímulo e fundo são brancos (Grierson, 1997). Outro exemplo é a perimetria azul/amarelo – SWAP – projetada para avaliação de pacientes com glaucoma ou com hipótese diagnóstica de glaucoma. Este tipo de perimetria é descrito em maior detalhe no subitem a seguir.

- Perimetria azula/amarelo – SWAP

Na SWAP, os limiares são medidos ao longo do campo visual utilizando-se luz azul, de γ próximo ao pico de sensibilidade dos cones S, sobre fundo amarelo de alta

luminância que satura a resposta dos cones M e L, bem como dos bastonetes. A técnica aplicada neste tipo de perimetria baseia-se no método de avaliação do canal cromático azul/amarelo desenvolvido por Stiles.

Acredita-se que o processamento do estímulo azul como o utilizado no SWAP seja mediado pelas células ganglionares do tipo bi-estratificada pequena descritas por Dacey & Lee (1994).

- Alterações de campo visual

Alterações no campo visual podem ocorrer por lesões em diversas estruturas da via visual desde a retina até o córtex cerebral. A figura 26 mostra diagrama com as vias visuais e sua correspondente representação no campo visual.

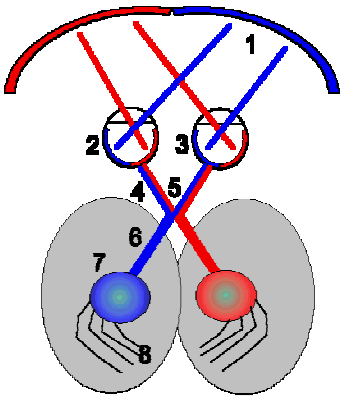


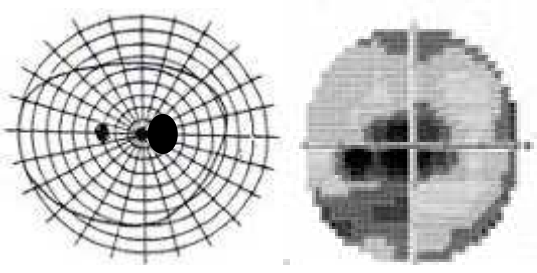
Figura 26: representação esquematica das vias ópticas e suas respectivas projeções no campo visual. (1) campo visual; (2) e (3) retina; (4) nervo óptico; (5) quiasma óptico; (6) tracto óptico; (7) núcleo geniculado lateral; (8) córtex occipital.

Como é possível observar na figura 26, as áreas nasal e temporal de um hemi-campo visual resultam das projeções da retina temporal de um dos olhos e retina nasal do outro. Isto graças ao cruzamento das fibras do nervo óptico que ocorre no quiasma (estrutura 5 na figura). As fibras da retina nasal de cada olho dirigem-se para o tracto óptico contralateral unindo-se às fibras da retina temporal do outro olho. Note como as metades vermelhas e azuis de cada retina unem-se e seguem em direção a cada hemisfério cerebral. O

conhecimento de como a localização das diferentes estruturas presentes na via visual se relaciona o campo visual é fundamental para a compreensão das alterações de campo visual e sua origem.

Essas alterações são observadas como regiões com respostas reduzidas.Áreas restritas do campo visual onde se detecta sensibilidade diminuída ou ausente. São chamadas escotomas Há diversos tipos de escotoma. A forma e a localização dos escotomas podem indicar o tipo de lesão que a que estão relacionados. A seguir, breve descrição dos tipos de escotoma mais comuns e ilustrações do padrão observado nos resultados de perimetria manual e computadorizada.

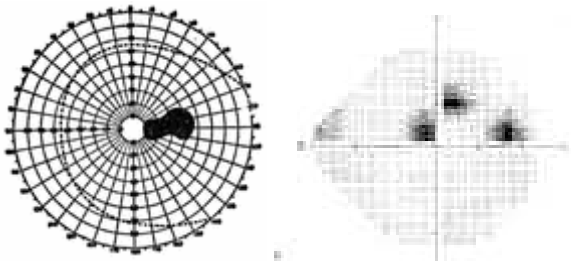
- Central – escotoma localizado na área foveal do campo visual. Entre as causas para este tipo de escotoma estão opacidade dos meios ópticos, distrofia de cones; alguns tipos de ambliopia, neurites ópticas envolvendo fibras do feixe papilo macular, intoxicações retinianas e lesões na região posterior da fissura calcarina, onde é representada a mácula.



www.thefreedirectory.com

Figura 27: Ilustração de escotoma central observado nas perimetrias manual e computadorizada.

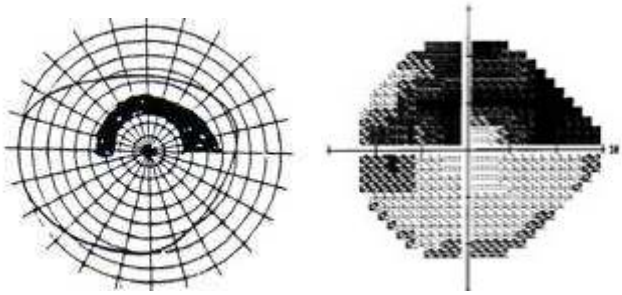
- Paracentral – escotoma que envolve região adjacente ao ponto de fixação. Escotomas deste tipo são causados principalmente por lesões iniciais das fibras arqueadas superior ou inferior como resultado de neurites ópticas. A progressão dês tipo de defeito de campo leva ao estabelecimento de escotomas arqueados, descritos em seguida.



www.thefreedirectory.com

Figura 28: Ilustração de escotoma paracentral observado nas perimetrias manual e computadorizada.

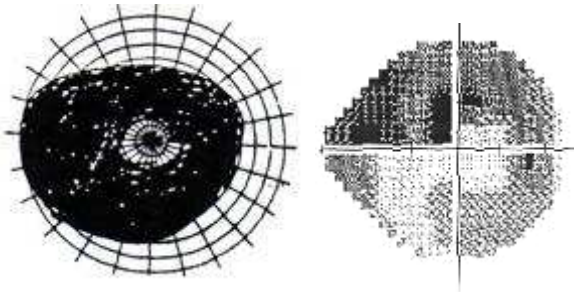
- Arqueado – escotoma unido à mancha cega que parte em direção ao centro do campo visual e que não cruza o meridiano horizontal do campo.



www.thefreedirectory.com

Figura 29: Ilustração de escotoma arqueado observado nas perimetrias manual e computadorizada.

- Constrição – escotoma circular em torno de todo o campo visual ; (constrição extrema, apenas campo tubular permanece)

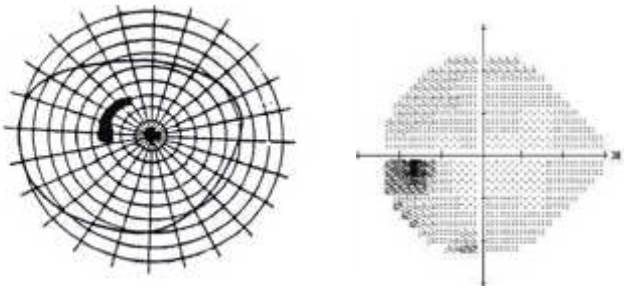


www.thefreedirectory.com

Figura 30: Ilustração de constrição de campo observada nas perimetrias manual e computadorizada.

- Aumento da mancha cega – escotoma justaposto à mancha cega. É observado como continuação desta área. Escotomas deste tipo são causados por alterações no disco

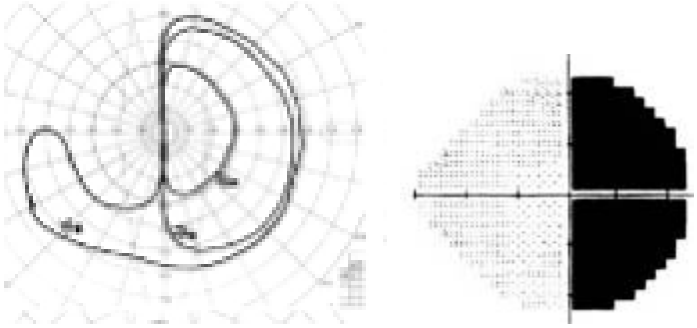
óptico, como edema de papila, drusas de papila, cicatriz justa papilar e atrofia de camada de fibras nervosas na região peripapilar



www.thefreedirectory.com

Figura 31: aumento da manhca cega observada nas perimetrias manual e computadorizada.

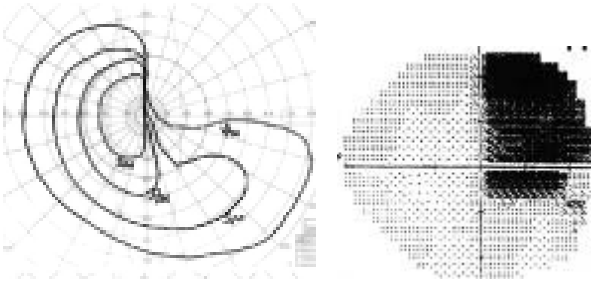
- Hemianópsia – escotoma que compromete total ou parcialmente um dos hemi-campos visuais (nasal ou temporal) sem cruzar a linha mediana. Pode comprometer completamente ou parcialmente a região envolvida. Sendo desta forma classificadas como hemianopsias completas ou incompletas. Hemianopsias podem ser causadas por lesões no quiasma ou tracto óptico



www.thefreedirectory.com

Figura 32: Ilustração de hemianopsia observada nas perimetrias manual e computadorizada.

- Quadrantanopsia – tipo de hemianopsia em que a perda de campo visual fica restrita a um dos quadrantes do campo visual.



www.thefreedirectory.com

Figura 33: Ilustração de quadrantanopsia observada nas perimetrias manual e computadorizada.

- Tipos de perimetria

De acordo com o tipo de estímulo usado para o exame de perimetria pode-se dividir os tipos de exame em duas grandes classes: perimetria cinética e perimetria estática.

Na perimetria cinética o estímulo tem tamanho e intensidade fixos e é move-se, partindo de uma região externa ao campo visual onde não pode ser visto pelo sujeito, em direção ao centro do campo visual até que seja detectado.

Na perimetria estática o estímulo luminoso é projetado sobre uma cúpula refletora em diversos pontos dentro da área do campo visual que se deseja avaliar. O estímulo é apresentado diversas vezes em cada ponto e sua intensidade varia a cada apresentação de acordo com as respostas do sujeito (se viu ou não) até que o limiar seja determinado.

Ambos os tipo de perimetria podem ser feitos de forma manual ou computadorizada. Existem diversos tipos de exames manuais e computadorizados.

O tipo de perimetria manual mais conhecido e aplicado na rotina clínica utiliza o perímetro de Goldman. Com ele é possível realizar tanto exames de perimetria estática quanto cinética. Na perimetria de Goldman o examinador coordena manualmente a apresentação dos estímulos e parâmetros como tamanho. Intensidade e velocidade (no caso de exame cinético). No seu modo clássico, com perimetria cinética, o exame consiste na delimitação de diversas isópteras medidas com diferentes estímulos (tamanho e intensidade). Isópteras são linhas que delimitam a área no campo visual a partir da qual um

determinado estímulo passa a ser detectado. A figura 34 mostra um exemplo de resultado obtido com perimetria de Goldman.

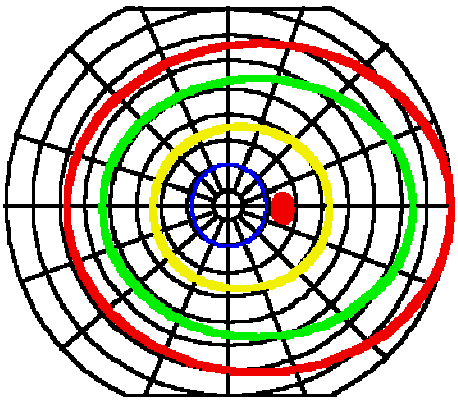


Figura 34 : isópteras determinadas em com perimetria manual de Goldmann. As diferentes linhas indicam isópteras medidas com estímulos de tamanho e intensidades distintos. O círculo prócimo ao centro da figura indica a mancha cega.

Entre os tipos de perimetria automatizada ou computadorizada, a realizada com o perímetro *Humphrey* é o tipo mais difundido e utilizado tanto na rotina clínica quanto em trabalhos de pesquisa científica. Os resultados deste exame mostram mapas de sensibilidade para a detecção de luz em decibel (dB) de atenuação; mapas e índices de comparação entre o desempenho do sujeito examinado e o de um grupo normal de mesma faixa etária contido em um banco de dados do próprio equipamento utilizado para o exame.

A figura 35 mostra um resultado de perimetria computadorizada branco/branco. Os itens destacados na figura são descritos a seguir.

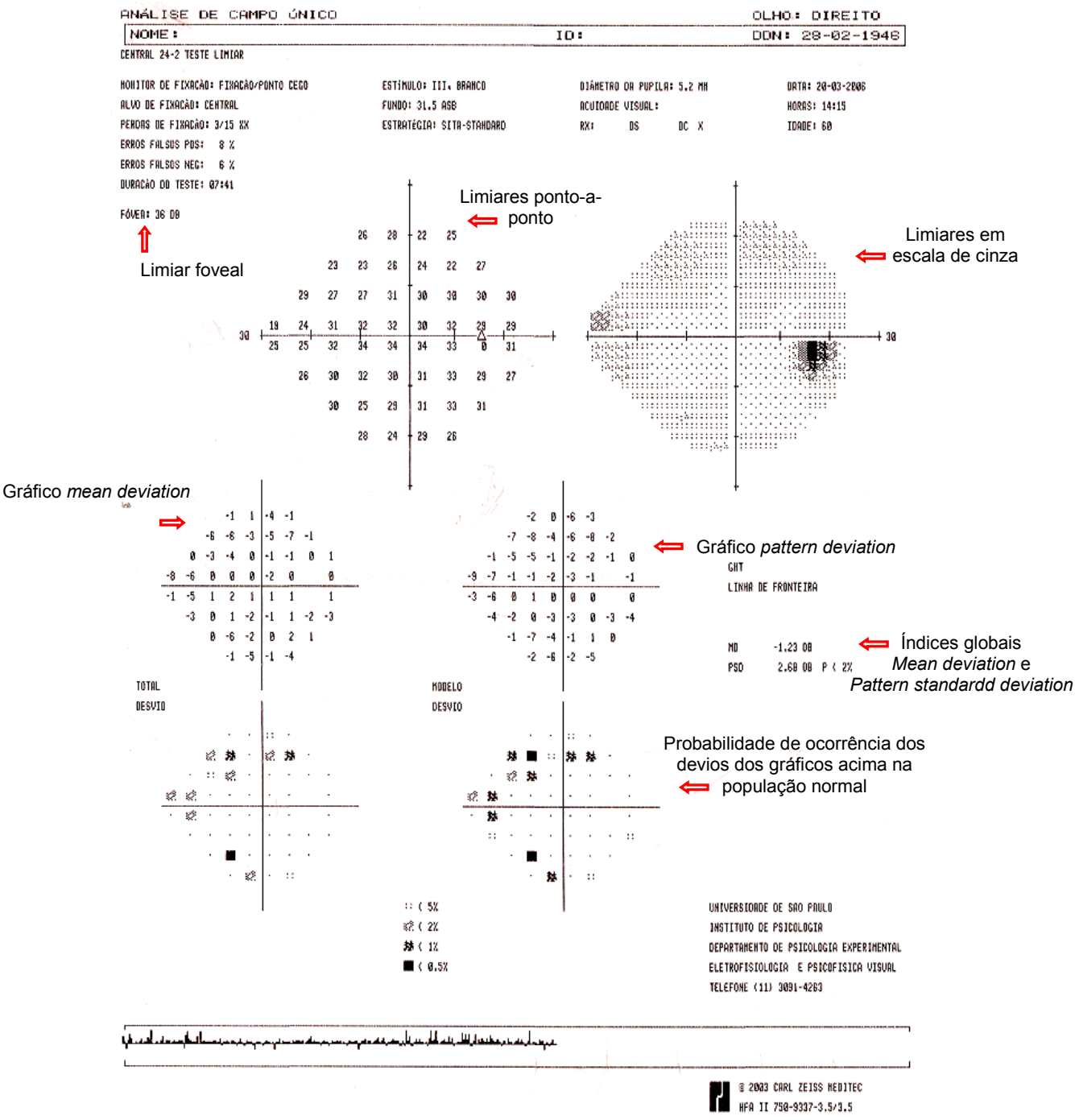


Figura 35: Perimetria visual computadorizada. Exemplo de um exame impresso. Em destaque estão os dados analisados.

Limiar foveal – corresponde limiar de detecção de luz na região da fóvea;

Limiares individuais – maior valor de atenuação da luz medido com estímulos apresentados em 54 pontos distribuídos nos 24º centrais com espaçamento de 6º entre os

pontos (válido para o caso do exemplo da figura 31). O número de pontos analisados e sua posição no campo mudam de acordo com a extensão de campo selecionada para análise;

Gráfico *total deviation* – resultante da comparação direta dos limiares do sujeito e a média normal de indivíduos de mesma faixa etária contida na base de dados do equipamento. Valores negativos neste gráfico indicam quanto em dB o limiar do sujeito examinado está abaixo da média normal.

Gráfico *pattern deviation – gerado* a partir do gráfico de *total deviation,* corresponde à diferença entre os limiares de cada ponto e o valor correspondente ao 7º melhor limiar do sujeito. Assim e*vide*ncia reduções de sensibilidade localizadas.

Mean deviation (MD) – corresponde à média ponderada dos pontos apresentados no gráfico *total deviation.* É um índice que reflete a sensibilidade geral do sujeito. Valores negativos de *MD* indicam sensibilidade geral abaixo da média esperada para indivíduos de população normal com mesma idade.

*Pattern standard deviation (*PSD*)* – corresponde ao desvio padrão da média dos pontos do gráfico *pattern deviation.* Indicado para revelar perdas localizadas, mostra o quanto o padrão de respostas do sujeito difere do padrão encontrado na população normal de mesma idade. Valores baixos de PSD indicam uma suavização do padrão, ou seja, pouca variação do limiar em função da área do campo. Valores altos de PSD indicam irregularidade deste padrão de resposta, ou seja, diminuições localizadas de sensibilidade.

Gráficos de probabilidade. – mostram com que probabilidade os dados dos gráficos *total* e *pattern deviation* calculados para cada sujeito podem ocorrer em uma população normal de mesma faixa etária.

Apêndice C - Vias paralelas de processamento visual, processamento do contraste acromático e teste do pedestal: conceitos fundamentais

Dados observados em mamíferos e primatas não-humanos sugerindo a existência de duas vias paralelas de processamento visual que foram posteriormente designadas como vias magnocelular (MC) e parvocelular (PC) têm sido obtidos na retina, trato óptico e Núcleo Geniculado Lateral – NGL (Enroth-Cugell & Robson, 1966; Kaplan & Shapley, 1982, 1986; Purpura *et al.*, 1990; Silveira & Perry, 1991; Silveira *et al.*, 2004; Wassle, 2004).

Em humanos, um dos primeiros trabalhos mostrando a existência de dois canais distintos, chamados na época transiente e sustentado que processariam separadamente e paralelamente a informação visual desde a retina até o córtex cerebral utilizou experimentos psicofísicos para avaliação de sensibilidade a modulações temporais e espaciais de contraste acromático (Kulikowski e Tolhurst, 1973).

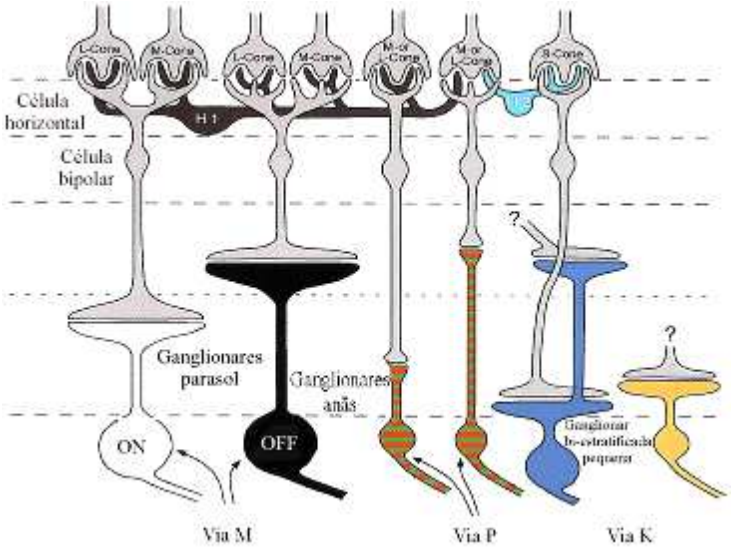
A origem das diferentes vias de processamento visual paralelo está na retina onde os axônios de diferentes tipos de células ganglionares formam o nervo óptico e partem em direção a diferentes estruturas encefálicas, relacionadas à função de diferentes mecanismos dependentes do *input* visual. A maior parte dos axônios de células ganglionares dirige-se ao NGL. Destes, 90 % são das células ganglionares do tipo P ou anã e do tipo M ou parasol.

A ganglionares anã que recebem sinais dos cones M e L dirigem-se às camadas parvocelulares do NGL (de 3 a 6) e constituindo a via PC que se caracteriza por alta seletividade a estímulos cromáticos no sistema vermelho/verde e pouca seletividade a estímulos em movimento e/ou com baixo contraste de luminância. As fibras que compõem a via PC dirigem-se para a camada IVCβ do córtex visual primário.

As fibras das células ganglionares do tipo M ou parasol recebem sinais gerados pelos cones M e L e partem da retina para as camadas 1 e 2 do NGL a partir de onde é formada a via *magno*celular de processamento. Esta via constitui a base para a formação do canal de luminância e está mais relacionada à função de detecção e localização dos objetos e tem como características principais: alta sensibilidade a estímulos em movimento e/ou de baixo contraste e baixa sensibilidade a cores. Do NGL as fibras da via MC dirigem-se à camada IVCα do córtex visual primário.

Em quantidade menor na retina, há também fibras das células ganglionares do tipo bi-estratificada pequena que recebem sinais dos cones S, M e L e têm suas projeções direcionadas a estruturas interlaminares do NGL. Estas fibras compõem a via de processamento *konio*celular (K) a qual se atribui o processamento das informações cromáticas do canal de oponência azul/amarelo. O destino das projeções das fibras K do NGL para o córtex cerebral ainda não é bem conhecido (Lee, 2004).

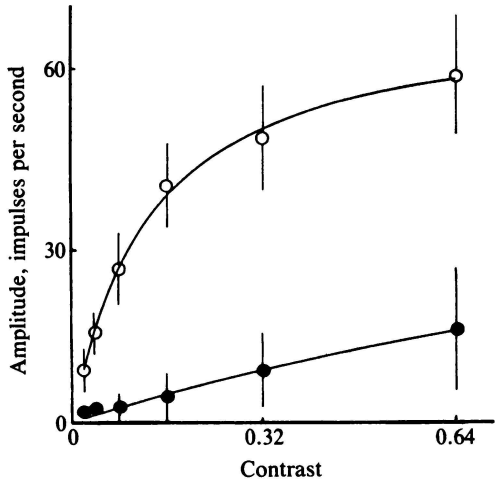
A figura 36 mostra um esquema ilustrativo das diferentes conexões estabelecidas ainda na retina e que dão início à seletividade de resposta observada nas diferentes vias paralelas de processamento visual.



modificada de Lee, 2004

Figura 36: Esquema ilustrativo das conexões que dão origem às vias de processamento paralelo. Os fotorreceptores fazem conexões especificas com vários tipos de células bipolares e horizontais. Na retina interna, os sinais das bipolares são transmitidos a diferentes tipos de células ganglionares.

Em sua resposta ao contraste de luminância, as vias MC PC também apresentam diferenças críticas. A organização dos campos receptores pelo mecanismo de centro e Periferia antagonistas permite. A figura a seguir foi extraída de Kaplan & Shapley (1986) e resumo as características da resposta ao contraste acromático nas vias MC e PC. Os dados de Kaplan & Shapley (1986) basearam o desenvolvimento do teste de sensibilidade ao contrate acromático de Pokorny & Smith (1997) que será descrito a segui.



de Kaplan & Shapley, 1986

Figura 37: taxa média ± limites de confiança 95% da resposta de células ganglionares M (símbolo aberto, n = 8) e P (símbolo cheio, n = 28) registradas no NGL de primatas não-humanos.

A figura 37 acima mostra a média das respostas registradas em 28 células ganglionares P e 8 células ganglionares M apresentadas em Kaplan & Shapley (1986). O estímulo usado neste trabalho consistiu em grades acromáticas com diferentes níveis de contraste e freqüência espacial ótima para cada uma das vias avaliadas que se deslocavam ao longo da extensão do campo receptor da célula com freqüência temporal de 4 Hz. Os níveis de contraste do estímulo variaram entre 0,02 e 0,64.

Ao examinar a figura nota-se que as células P exibem ganho de contraste muito menor que as células M – a inclinação da sua função de resposta é muito menos inclinada que a das células M. As células M têm maior sensibilidade ao contraste acromático, mas tendem a saturar a partir de 30 % de contraste. O mesmo não ocorre com as células P.

- Avaliação da sensibilidade ao contraste acromático mediada pelas vias MC e PC

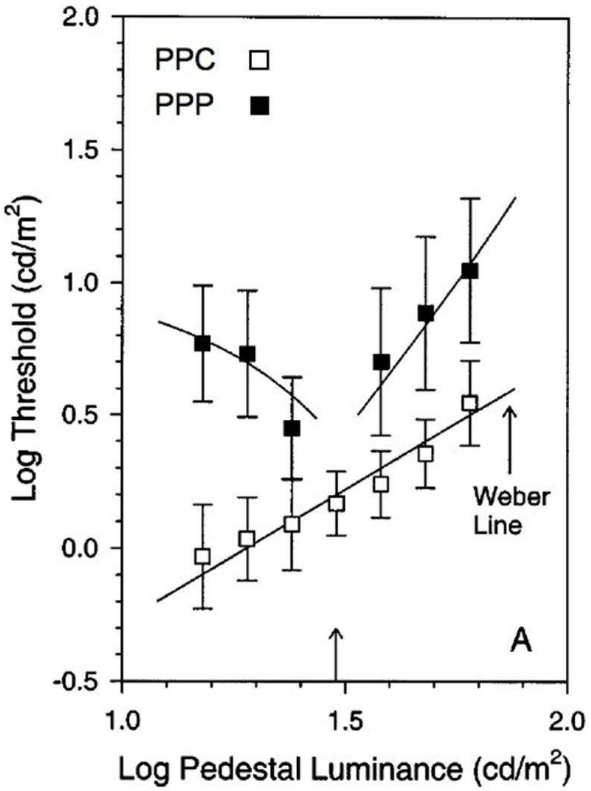
Diversas doenças visuais afetam diferentemente funções atribuídas às vias MC e PC (Anderson & O´Brien, 1997; McKendrick *et al.*, 2001; Wolf & Arden, 1996). Deste modo, testes capazes de testar seletivamente os sistemas MC e PC devem auxiliar no diagnóstico

e na caracterização clínica de doenças visuais. Ainda, métodos deste tipo podem ser úteis em estudos do estabelecimento das funções MC e PC no desenvolvimento normal.

A partir de dados fisiológicos acerca da resposta do sistema visual ao contraste cromático e de luminância medidos eletrofisiologicamente em primatas não-humanos e psicofisicamente em humanos (veja, Kaplan & Shapley, 1986; Lee *et al*., 1990), Pokorny & Smith (1997) desenvolveram um modelo de teste psicofísico a partir do qual é possível obter respostas distintas de detecção de contraste considerados componentes dominantemente MC ou PC.

No teste, conhecido como Teste do pedestal, O estímulo usado no teste é exatamente o mesmo entre os dois protocolos. A diferença entre os protocolos está no pedestal de luminância presente no período entre os estímulos e, portanto, o estado de adaptação.

As respostas obtidas no teste do pedestal são representadas em gráficos que mostram contraste limiar em função de iluminância retiniana. A figura 38 reproduz os dados médios ± limites de confiança 96% obtidos em 14 controles usando o teste do pedestal (Alexander *et al*., 2001). As linhas contínuas ao longo dos dados de PPC e PPP representam respectivamente a inclinação de -1 e dados de limiar ao contraste de luminância em função da iluminância calculados pela equação 3 de Pokorny & Smith (2001), a partir da resposta eletrofisiológica (taxa de disparo celular) de células ganglionares e do NGL de primatas (*macaca fascicularis e macaca mulatta*) apresentados por Kaplan & Shapley (1986).



de Alexander et al., 2001

Figura 38: Detecção ao contraste de luminância em função da iluminância retiniana predito para células das vias MC e PC. (de disparos / segundo).

As respostas observadas no protocolo constante sofrem pouca influencia do fundo (note que os limiares aumentam monotonicamente, independente da presença de fundo com luminância maior ou menor que o pedestal) e indicam essencialmente uma função de detecção de contraste a diferentes níveis de luminância (do pedestal) seguindo a Lei de Weber. Por outro lado, a resposta em forma de V observada no protocolo pulsado indica que há pouca adaptação local ao pedestal e resposta de discriminação é determinada pelo contraste entre as luminâncias do pedestal e do fundo. Este padrão de resposta em V é também observado em funções de discriminação cromática (Myiahara *et al*., 1993).

Apêndice D- Visão de cores normal e alterada: conceitos fundamentais

Em humanos, a visão de cores normal depende inicialmente da absorção de luz pelos fotorreceptores, sobretudo pelas três classes de cones presentes na retina. (Roorda & Williams, 1999). Os pigmentos fotossensíveis localizados no segmento externo dos cones – opsinas visuais – são compostos pela parte protéica da opsina e o cromóforo retinal. Diferenças na seqüência de aminoácidos das opsinas presentes em cada classe de cones determinam especificidades em sua absorção de luz, ou sua sensibilidade espectral.

A faixa visível para o homem no espectro eletromagnético está entre 370 e 740 nm, aproximadamente. As cores percebidas nessa faixa variam do violeta na porção de λ curtos até o vermelho na porção com λ longos. A sensibilidade a luz varia entre as 3 classes de cones. Assim, a partir da região do espectro em que um determinado cone tem maior probabilidade de ser excitado, classificam-se os cones como cone S, cone M e cone L que são mais sensíveis a λ curtos, médios e longos, respectivamente (Stockman & Sharpe, 2000).

Embora seja possível variar o estímulo aos cones em duas dimensões: comprimento de onda e radiância ou intensidade, a resposta do fotorreceptor varia em apenas uma dimensão: o seu grau de hiperpolarização. Isto caracteriza o Princípio da Univariância, enunciado por Rushton (Rushton, 1972). Este princípio implica em que os cones não diferenciem cores.

O processamento de cores inicia-se na camada das células ganglionares, onde as células dos tipos anã e bi-estratificada pequena comparam os sinais vindos originalmente dos cones S, M e L. Estas células ganglionares têm campos receptivos concêntricos e antagônicos que permitem o estabelecimento de um mecanismo conhecido como oponência cromática. (DeValois, 1965; Lee, 2004). A idéia de que canais com processamentos oponentes estivessem envolvidos na percepção de cores foi divulgada por Hering em 1878. Hering propôs que no sistema visual as informações são organizadas em três canais de processamento oponente: um canal vermelho/verde; um canal azul/amarelo e finalmente, um canal acromático ou de luminância.

Atualmente considera-se que a interpretação mais completa dos processos que mediam a visão de cores deve considerar as teorias Tricromática e de Canais Oponentes.

- Alterações da visão de cores

Discromatopsia é o termo que designa qualquer tipo de alteração da visão de cores. Estas, podem ocorrer por causas congênitas ou adquiridas. De acordo com a causa e o tipo de alteração da visão de cores observado, classificam-se as discromatopsias como descrito a seguir.

Tricromacia anômala. Pode ser congênita ou adquirida. Nas formas congênitas, um dos três tipos de cone presentes na retina tem absorção espectral alterada devido a mutações nos genes que controlam as expressões das opsinas visuais. Nos cones M e L, a expressão é controlada por um gene do cromossomo X, enquanto a expressão da opsina do cone S é controlada pelo cromossomo 7, autossômico (Nathans *et al*., 1986). Em 5% a 8% da população caucasiana masculina, troca na posição de ao menos um de 7 aminoácidos críticos (de um total de 364) na opsina do cone M torna sua sensibilidade espectral muito próxima à dos cones L, ou *vice-versa*, e provoca um defeito conhecido como tricromatismo deuteranômalo ou deuteranomalia. Em cerca de 1% da mesma população, a alteração dos cones L aproxima sua sensibilidade espectral à dos cones M leva a um tricromatismo protanômalo ou protanomalia. (Atinjo *et al*., 1994; Neitz & Neitz, 1996). Nos casos adquiridos, as causas, com mecanismos ainda não bem esclarecidos, podem ter origem em alterações tanto dos receptores quanto dos mecanismos pós-receptores (As *et al*., 1989).

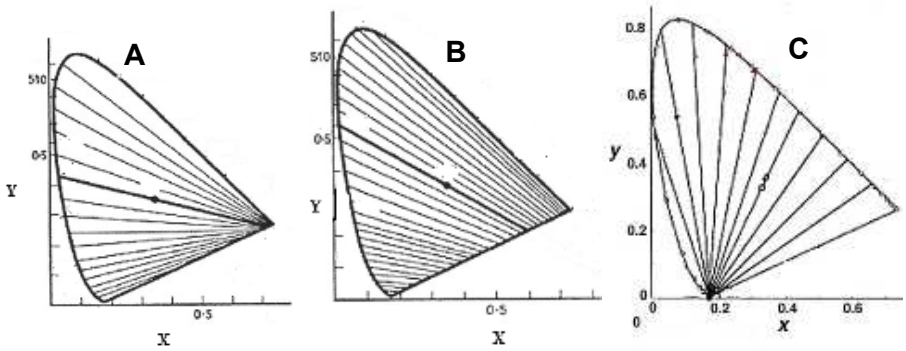
Dicromacia – situação em que o pigmento ou o próprio cone não são expressos ou presentes na retina. A visão de cores de indivíduos dicromatas é baseada nos sinais de apenas dois tipos de cones. Com base na classe de cones ou opsinas faltante, um indivíduo dicromata pode ser:

- Protanope, se o pigmento mais sensível a λ longos não está presente;

- Deuteranope, se o pigmento mais sensível a λ médios não está presente;
- Tritanope, se o pigmento mais sensível a λ curtos não está presente.

Acromatopsia. Ausência completa de visão de cores. Pode ter causas congênitas, acredita-se que por mutação na cadeia no Semp (Kohl *et al*., 1998) ou adquiridas, normalmente por lesões encefálicas (Bartels & Zeki, 2000; Zeki, 1990)

A classificação dos tipos de discromatopsias é feita de acordo com o tipo de defeito observado em diagramas de cromaticidade como o CIE (veja Buchsbaum & Gittschakj, 1984 para maiores informações sobre o digrama, sua construção e limitação do método) ou outros diagramas (Krauskopf *et al*, 1982). Linhas unindo os pontos que representam cores ao longo do diagrama que não discrimináveis para indivíduos com algum tipo de alteração da visão de cor determinam os eixos de confusão ou linhas isocromáticas. Um conjunto distinto de eixos de confusão é formado para cada tipo de discromatopsia. A figura 39 mostra o conjunto de linhas isocromaticas determinadas para discromatopsias do eixo protan (39A), deutan (39B) e tritan (39C)



webvision.med.utah.edu

Figura 39: Disposição dos eixos de confusão protan dentro do diagrama de cores CIE de1931.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de aprovação do Comitê de ética em pesquisa

Of.0505/CEPH-01/06/05

Senhora Professora,

A Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH) aprovou o projeto intitulado "Avaliação visual longitudinal em pacientes diabéticos em estados pré e pós retinoplastia diabética", a ser desenvolvido pela doutoranda Mirella Gualtieri, no Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento, sob a orientação de Vossa Senhoria.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Eduardo Ottoni
Presidente do CEPH

Ilma. Sra.
Profa. Dra. Dora Selma Fix Ventura
Instituto de Psicologia
Universidade de São Paulo

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO VISUAL LONGITUDINAL DE PACIENTES DIABÉTICOS EM ESTADOS PRÉ E PÓS RETINOPATIA DIABÉTICA
Pesquisadores: Mirella Gualtieri, Dr. Mauro Nishi, Profª. Drª Dora Selma Fix Ventura.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo acompanhar as possíveis alterações da visão causadas pela diabete ao longo do tempo. O estudo é baseado no resultado de vários exames visuais feitos anualmente por um período de três anos. Os exames não são invasivos e não oferecem qualquer risco de dano físico.

Os exames realizados são:

- Teste de visão de cores (Cambridge colour Test);
- Campimetria visual computadorizada;
- Teste de sensibilidade ao contraste (Teste do Pedestal);
- Eletrorretinograma multifocal;
- Retinografia estereoscópica;
- Tomografia de coerência ópitca (OCT).

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

Os resultados serão sigilosos e seu nome não será divulgado. Apenas os números de dados poderão ser divulgados em publicações científicas.

Sendo sujeito voluntário para este estudo:

- Você fica livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo e também para retirar sua participação a qualquer momento. A participação no estudo é totalmente voluntária.

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 9000 - São Paulo
Tel 011 818 4444, Fax 011 818 4357, Email: dventura@usp.br

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

- Você poderá tomar conhecimento dos resultados obtidos ao final da pesquisa, se desejar.
- Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de procurar acompanhamento médico.

Após ter lido as informações acima (ou alguém ter lido para você) estou ciente dos procedimentos a que serei submetido e autorizo a utilização de meus resultados para a pesquisa.

São Paulo, de de .

Nome _____

Documento de identidade Nº _____

CPF Nº_____

_____
Assinatura do paciente ou responsável

_____
Assinatura do pesquisador

Mirella Gualtieri

Av. Prof Mello Moraes 1721 - 05508 9000 - São Paulo
Fone: 11 3091- 4444 ramal 220

Celular: 11 9523-1494

Fax :11 3091-4357

E-mail: mirellag@usp.br