UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

Ronaldo Yuiti Sano

**Avaliação oftalmológica e psicofísica do
sistema visual de indivíduos com albinismo**

São Paulo

2017

RONALDO YUITI SANO

**Avaliação oftalmológica e psicofísica do
sistema visual de indivíduos com albinismo**

Versão corrigida

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Programa de Neurociências e Comportamento

Orientação: Profa. Dra. Dora Selma Fix Ventura

São Paulo

2017

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

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Sano, Ronaldo Yuiti

Avaliação Oftalmológica e Psicofísica do Sistema Visual de Indivíduos com
Albinismo / Ronaldo Yuiti Sano; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São
Paulo, 2017.

136 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e
Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2017.

1. Albinismo. 2. Visão de cores . 3. Lente de contato. 4. Sensibilidade ao
contraste. 5. Transparência da íris e retina. I. Ventura, Dora Selma Fix, orient. II.
Título.

Nome: **Sano, Ronaldo Yuiti**

Título: Avaliação oftalmológica e psicofísica do sistema visual de indivíduos com albinismo

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurociências e Comportamento

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Dora Fix Ventura, pelo exemplo de pessoa e orientadora. Obrigado por me acolher tão bem e me ensinar sobre a produção científica. Você é minha inspiração para ensinar os meus alunos. Serei eternamente grato.

Ao Dr Marcus Maia e à Dra. Carolina Marçon, pela amizade e parceria neste incrível Projeto Pró-Albino. Sem vocês, este estudo não seria possível.

Aos meus orientados Ludmila, Vanessa, Carolina, Marco e Liara. Vocês são parte importantíssima neste doutorado. Muito obrigado pela ajuda e paciência.

A toda equipe do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, por ajudarem no atendimento e coleta dos dados dos pacientes com albinismo. Um especial obrigado, ao Setor de Retina.

À Dra. Roberta Manzano, que me apresentou ao Dr. Marcus e à Dra. Dora, foi você quem deu início a tudo isso. Meu muito obrigado pelo apoio e amizade.

Ao Dr. Teruo Aihara, meu eterno mestre, a quem devo grande parte de meus conhecimentos de retina e como ser um bom médico e pessoa. Sua alegria contagiante me inspirará para sempre. Meu eterno obrigado!

A toda equipe da Neurociência e do Laboratório pelos ensinamentos e companheirismo. Meus agradecimentos especiais a Balazs Nagy, Daniela Bonci, Einat Hauzman, Kallene Vidal, Luise Garcia, Marcelo Costa e Mirella Barboni.

Ao Vinicius David, meus agradecimentos por me ensinar estatística de forma divertida e fazê-la parecer fácil como poucos sabem fazer.

A meus pais, irmãs e família a quem dedico esta vitória! Sem vocês como meus alicerces mais fortes, nunca seria possível chegar até aqui, obrigado por me fazerem muito feliz! Vocês moram em meu coração!

A minha segunda família, pela força, apoio, carinho e amor. Tenho orgulho de tê-los em minha vida. Sou muito grato a todos vocês!

A você Silvia, minha companheira de todos os momentos. A pessoa que me dá forças e inspiração para ser uma pessoa cada vez melhor! Um exemplo de pessoa e mulher! Meus agradecimentos nunca chegarão perto do que você merece! Obrigado pelo nosso maior tesouro, Ana Luisa!

PREFÁCIO

Este estudo foi fruto do Projeto Pró-Albino de assistência médica dermatológica e oftalmológica feita de forma gratuita na Santa Casa de São Paulo, desde 2012.

Só quem convive com os indivíduos com albinismo sabe das dificuldades que eles e suas famílias têm de enfrentar. São guerreiros que vencem na vida e, apesar de todas as dificuldades de visão e pele, levam uma vida normal.

Poder ajudá-los e desenvolver o conhecimento a favor da melhora de suas vidas inspirou-me a fazer este estudo. Espero que possamos ter ajudado. A todos os indivíduos com albinismo que participaram deste estudo, meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

Sano, R. Y. (2017). *Avaliação oftalmológica e psicofísica do sistema visual de indivíduos com albinismo* (Tese de Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O albinismo é uma alteração genética rara que compromete a produção de melanina. As alterações clínicas consistem na falta de pigmentação da pele, cabelo e pelos. Apresenta alterações oftalmológicas importantes, que comprometem a acuidade visual de forma severa, na grande maioria dos casos. As alterações oftalmológicas são, ametropias, nistagmo, rarefação do epitélio pigmentado da íris e da retina, hipoplasia foveal e decussação anômala do nervo óptico. Este estudo foi dividido em três diferentes partes com os seguintes objetivos principais: Parte 1: Análise comparativa entre o grau de transparência da íris (GTI), o grau de transparência da retina (GTR) e a espessura da região macular com a acuidade visual nos pacientes com albinismo. Parte 2: Teste de sensibilidade ao contraste espacial de luminância e ofuscamento com lentes de contato filtrantes em ambientes claros e escuros. Parte 3: Avaliação da visão de cores, utilizando-se o teste de Pranchas de Ishihara e o Cambridge Color Test (CCT). **Material e Métodos:** Participaram do estudo 121 indivíduos albinos, com idade média de 31,18 ($\pm$ 15,47) anos, o que totalizou 242 olhos. Os participantes foram divididos em diferentes grupos nas três partes do estudo, alguns participaram de uma ou mais partes. Na primeira parte os participantes foram submetidos à consulta oftalmológica, classificação do grau de transparência da íris e da retina em uma nova classificação baseada em quatro diferentes graus de transparência, além de avaliação foveal pelo exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT). Na segunda parte, os participantes foram submetidos ao teste de contraste computadorizado, utilizando lentes de contato filtrante e transparentes, em ambientes claros e escuros. Nesta etapa foi avaliada a influência da lente filtrante na sensibilidade de contraste visual dos indivíduos com albinismo. Na terceira parte, os participantes foram submetidos aos testes de Pranchas de Ishihara e de Cambridge Colour Test (CCT), para avaliação da visão de cores nos pacientes albinos. **Resultados:** Os resultados foram os seguintes: **Parte 1:** A correlação entre AV logMAR e GTI foi positiva (+0,569) e significativa ($p < 0,001$). A correlação entre AV logMAR e GTR foi positiva (+0,531) e significativa ($p < 0,001$). A correlação entre AV logMAR e a espessura macular não foi significativa ($p = 0,105$). A correlação entre GTI e GTR foi positiva (+ 0,627) e significativa ($p < 0,001$). A correlação entre espessura macular e GTI não foi significativa ($p = 0,397$). A correlação entre espessura macular e GTR não foi significativa ($p = 0,458$). **Parte 2:** Houve melhora estatisticamente significativa da sensibilidade ao contraste com as lentes filtrantes em relação às lentes transparentes no ambiente de ofuscamento (claro), na frequência de 0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg (ciclos por grau). Não houve melhora significativa nas frequências 2,0 cpg e 4,0 cpg. Não houve melhora estatisticamente significativa da sensibilidade ao contraste de lentes filtrantes em relação às lentes transparentes no ambiente escuro (penumbra) em nenhuma das frequências espaciais estudadas. **Parte 3:** Todos os indivíduos

com albinismo não apresentaram nenhuma alteração de visão de cores no teste de Pranchas de Ishihara. O CCT demonstrou piora no limiar de detecção de cores significativa nos eixos protan ($p=0,021$) e deutan ($p=0,017$), mas não houve diferença no eixo tritan ($p=0,212$). Os testes estatísticos sugerem que uma amostra maior seja estudada para validação dos resultados.

Palavras-chave: Albinismo. Grau de transparência da íris. Grau de transparência da retina. Sensibilidade ao contraste. Visão de cores. Lente de contato. Espessura macular. Tomografia de coerência óptica. Classificação.

ABSTRACT

Sano, R. Y. (2017). *Ophthalmologic and psychophysical evaluation of the visual system of individuals with albinism* (Thesis). Institute of Psychology, University of São Paulo, São Paulo.

Albinism is a rare genetic alteration that compromises the production of melanine in all body tissues. The clinical alterations are the lack of pigment in the skin and hair. It presents important ophthalmological changes that compromise the visual acuity, in most cases. The ophthalmological changes are: ametropia, nystagmus, iris pigmented epithelium rarefaction, retina pigmented epithelium rarefaction, foveal hipoplasia and abnormal optic nerve decussation. This study has been divided in three different parts and had the following main objectives: Part 1, comparative analysis of the iris transparency degree (ITD), the retina transparency degree (RTD) and macular thickness with the visual acuity in albino patients. Part 2: Spatial contrast sensitivity test of luminance and outshine wearing contact lenses with filters in light and dark environments. Part 3: color vision evaluation using the Ishihara Test and the Cambridge Color Test (CCT). For the study 121 individuals with albinism were included with an average of 31,18 years old $\pm$ 15,47, a total of 242 eyes. The participants were divided in different groups in the three parts of the study, some participated in one or more parts. In the first part the participants have been through an ophthalmological exam, classification of the iris transparency degree (ITD) and the retinal transparency degree (RTD) by a new classification based in 4 different degrees of transparency. Foveal evaluation by the Optic Coherence Tomography exam (OCT) was made in the first part of this study. In the second part, the participants have been submitted to the computerized contrast test, using filtered and transparent contact lenses in light and dark environments. In this part the influence of the filtering lenses in the visual contrast sensitivity in the albinism patients has been evaluated. In the third part, the participants have been submitted to Ishihara Test and Cambridge Color Test in order to evaluate the color vision in albino patients. The results are as follows: **Part 1:** the correlation between visual acuity in Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR) and ITD was positive (+0,569) and significant ($p < 0,001$). The correlation between visual acuity in logMAR and RTD was positive (+0,531) and significant ($p < 0,001$). The correlation between visual acuity in logMAR and the macular thickness was not significant ($p = 0,105$). The correlation between ITD and RTD was positive (+ 0,627) and significant ($p < 0,001$). The correlation between the macular thickness and the ITD was not significant ($p = 0,397$). The correlation between the macular thickness and the RTD was not significant ($p = 0,458$). **Part 2:** There has been a statistically significant improvement of the contrast sensitivity wearing the filtering lenses in relation to the transparent ones in bright environment, in the frequencies of 0,3 cycles per degree (cpd), 0,6 cpd and 1,0 cpd. There has been no significant improvement in the frequencies 2,0 cpd and 4,0 cpd. There has been no statistically significant improvement in contrast sensitivity wearing the filtering lenses in relation to the transparent one in the dark environment (shadow) in any of the spatial frequencies studied.

Part 3: all albinism patients did not present any color vision change in the Ishihara Test. The CCT has shown a worsening in the color detection threshold in the protan axis ($p=0,021$) and deutan axis ($p=0,017$), but there has been no difference in the tritan axis ($p=0,212$). The statistic tests show that a bigger sample is recommended to confirm part 3 results.

Keywords: Albinism. Iris transparency degree. Retina transparency degree. Contrast sensitivity. Color vision. Contact lenses. Macular thickness. Optic coherency tomography. Classification.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV	Acuidade Visual
CCT	<i>Cambridge Colour Test</i>
cpg	ciclos por grau
DP	Desvio padrão
EPR	Epitélio pigmentado da retina
FSC	Função de sensibilidade ao contraste
GTI	Grau de transparência da íris
GTR	Grau de transparência da retina
logMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução
OA	Albinismo ocular
OCA1	Albinismo óculo cutâneo tipo 1
OCA2	Albinismo óculo cutâneo tipo 2
OCT	Tomografia de coerência óptica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Biossíntese da melanina, modificado de Rocha e Moreira, 2007.....	19
Figura 2 -	Fotos da íris de indivíduos com albinismo.. ..	26
Figura 3 -	Lentes filtrantes. Lente de contato filtrante apresenta a área pupilar transparente e a área pintada simulando a íris normal.....	28
Figura 4 -	Curva de sensibilidade ao contraste em função da frequência espacial.....	30
Figura 5 -	Representação de diferentes frequências espaciais de contraste.....	31
Figura 6 -	Comparação entre as retinografias de um indivíduo normal e um indivíduo com albinismo.. ..	33
Figura 7 -	Comparação entre o exame de OCT de um indivíduo normal e um paciente indivíduo de albinismo.. ..	36
Figura 8 -	Curvas de absorção espectral dos três tipos de cones presentes na retina de humanos.....	38
Figura 9 -	Figura mostra o “C” de Landolt utilizado no CCT.....	42
Figura 10 -	Diagrama do espaço uniforme de cor da CIE 1976 (u’v’).....	42
Figura 11 -	Diagrama de cromaticidade CIE 1976 com elipse de discriminação cromática obtida em sujeito albino usando protocolo de 8 eixos do Cambridge Colour Test. Exame com resultado normal.....	44
Figura 12 -	Teste de Pranchas de Ishihara.	45
Figura 13 -	Representação do trajeto do nervo óptico.....	49
Figura 14 -	Classificação do grau de transparência da íris em indivíduos albinos.	60
Figura 15 -	Classificação do grau de transparência da retina em indivíduos albinos.	62
Figura 16 -	Imagem do aparelho de OCT demonstrando a região selecionada para o calculo da espessura macular (circulo central do alvo).....	64

Figura 17 - Lentes de contato filtrantes e transparentes.....	65
Figura 18 - Representação da caixa de madeira desenvolvida para o teste de ofuscamento, utilizada no teste de sensibilidade ao contraste. Por Balazs Vince Nagy.....	68
Figura 19 - Relação entre a acuidade visual em logMAR e a espessura macular. Distribuição aleatória dos pontos que representam a acuidade visual e a espessura macular, não mostrando correlação entre essas variáveis.	86
Figura 20 - Comparação das médias da função de sensibilidade ao contraste entre as lentes filtrante e transparente na penumbra.....	89
Figura 21 - Comparação das médias da função de sensibilidade ao contraste entre as lentes filtrante e transparente na penumbra.....	91
Figura 22 - Função de sensibilidade ao contraste das lentes de contato filtrantes comparadas entre os ambientes claro e escuro	95
Figura 23 - Função de sensibilidade ao contraste das lentes de contato transparentes comparadas entre os ambientes claro e escuro.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação do albinismo segundo critérios genéticos.....	21
Tabela 2 -	Deficiência de cores e as porcentagens de prevalência na população.....	39
Tabela 3 -	Notações mais utilizadas de acuidade visual e suas correspondências.....	58
Tabela 4 -	Correlações entre o GTI, o GTR, espessura macular e acuidade visual em logMAR e suas significâncias.....	81
Tabela 5 -	Avaliação do GTI e o GTR, médias de acuidade visual e intervalo de confiança.....	83
Tabela 6 -	Relação entre o GTI e o GTR, em número de indivíduos..	83
Tabela 7 -	Efeito aditivo entre o GTI e o GTR em relação a acuidade visual média.	85
Tabela 8 -	Comparação do limiar de contraste entre as lentes de contato filtrantes e transparentes nas diferentes frequências espaciais de contraste, no ambiente escuro ou penumbra.....	88
Tabela 9 -	Comparação do limiar de contraste entre as lentes de contato filtrantes e transparentes nas diferentes frequências espaciais de contraste, no ambiente claro ou ofuscamento.	90
Tabela 10 -	Resultados individuais do teste de sensibilidade ao contraste comparando lentes de contato filtrantes e transparentes no ambiente escuro.....	93
Tabela 11 -	Resultados individuais do teste de sensibilidade ao contraste comparando lentes de contato filtrantes e transparentes no ambiente claro.....	94
Tabela 12 -	Valores dos limiares de discriminação de cromaticidade por faixas etárias (limite de tolerância) do grupo controle.....	97
Tabela 13 -	Tabela demonstrando os resultados do CCT, com visão binocular.....	98

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Melanogênese	18
1.2	Genética no albinismo	20
1.3	Alterações clínicas no albinismo.....	22
1.4	Alterações oftalmológicas no albinismo.....	23
1.4.1	Ametropia.....	24
1.4.2	Nistagmo.....	24
1.4.3	Alterações da íris.....	25
1.4.3.1	Teste de sensibilidade ao contraste	29
1.4.4	Alterações da retina	30
1.4.4.1	Epitélio pigmentado da retina.....	32
1.4.4.2	Mácula.....	34
1.4.4.3	Tomografia de coerência óptica	35
1.4.5	Visão de cores	37
1.4.5.1	<i>Cambridge Colour Test</i>	41
1.4.5.2	Teste de Pranchas de Ishihara.....	44
1.4.5.3	Visão de cores no albinismo	46
1.4.6	Nervo óptico	48
1.5	Justificativa.....	50
1.6	Objetivos	51
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
2.1	Aprovação junto a Comissões de Ética em Pesquisa.....	54
2.2	Participantes	54
2.3	Consulta oftalmológica	56
2.4	PARTE 1: Análise das características morfológicas associadas ao albinismo	57
2.4.1	Classificação do grau de transparência da íris e da transparência do epitélio pigmentado da retina.....	57
2.4.2	Exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT).....	63
2.5	PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste.....	64
2.5.1	Lentes de contato filtrantes.....	65

2.5.2 Teste de sensibilidade ao contraste.....	66
2.6 PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo	70
2.6.1 <i>Cambridge Colour Test</i> (CCT)	70
2.6.2 Teste de Pranchas de Ishihara.....	72
3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	74
4 RESULTADOS.....	78
4.1 PARTE 1: Análise das características morfológicas associadas ao albinismo	79
4.2 PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste.....	87
4.2.1 Ambiente escuro ou penumbra.....	88
4.2.2 Ambiente claro ou ofuscamento.....	90
4.3 PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo.....	96
5 DISCUSSÃO	101
5.1 PARTE 1: Análise de características morfológicas associadas ao albinismo	102
5.2 PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste.....	108
5.3 PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo.....	112
6 CONCLUSÃO	115
7 REFERÊNCIAS	119
8 ANEXOS	133

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A prevalência das várias formas de albinismo varia em todo o mundo. Estima-se que 1 em cada 17.000-20.000 indivíduos apresente algum tipo de albinismo (Witkop, 1979; Wildsoet, Oswald & Clark, 2000). Não existem estudos epidemiológicos que mostrem a prevalência do albinismo no Brasil, mas, se levarmos em conta as estatísticas mundiais, estima-se que o Brasil teria, aproximadamente, 12.000 albinos.

1.1 Melanogênese

O albinismo consiste em um grupo de alterações genéticas que provocam diminuição ou ausência de produção de melanina. A biossíntese da melanina ocorre nos melanossomos, organelas que estão presentes em células denominadas melanócitos. Estas são encontradas, sobretudo, nos tecidos da pele, cabelos, meninges, íris e retina. A melanina é responsável pela pigmentação observada nestas estruturas (Summers, 1996; Carden, Boissy, Schoettker, & Good, 1998).

A pigmentação normal dos tecidos é dependente de um grande número de genes que participam direta ou indiretamente do processo de melanogênese. A tirosinase é uma enzima que atua na hidroxilação da tirosina, convertendo tirosina em melanina. Alterações genéticas podem impedir a produção de tirosinase acarretando deficiência da produção de melanina, causando

hipopigmentação dos tecidos, como observado na maioria dos casos de albinismo. Alterações em outras etapas da cadeia de produção de melanina também são responsáveis por outros tipos mais raros de albinismo (Summers, 1996; Carden et al., 1998; Summers, 2009).

Figura 1 - Biossíntese da melanina

DOPA = 3,4-diidroxifenilalanina; DOPAcisteína = 5-s-cisteína-Dopa, Dhica = 5,6-diidroxindol-2-carboxílico. Modificado de Rocha e Moreira, 2007

1.2 Genética no albinismo

O albinismo era classificado, conforme as alterações fenotípicas apresentadas por seus portadores, portanto, as suas características clínicas eram a base da classificação. Com a evolução dos estudos genéticos, a classificação do albinismo passou a ter um novo enfoque. O genótipo passou a ser o critério adotado, substituindo o fenótipo, como critério de classificação (Carden et al., 1998).

As alterações genéticas mais frequentemente encontradas no albinismo ocorrem no cromossomo 11 (11p14-21) e causam o albinismo oculocutâneo tipo 1 (OCA1), por alteração no gene da tirosinase, que afeta a síntese ou atividade catalítica dessa enzima. Sua herança é autossômica recessiva. O albinismo oculocutâneo tipo 2 (OCA2) não ocorre por disfunção da enzima tirosinase e é denominado como “tirosinase positivo”. Nestes indivíduos, há alguma produção de melanina durante a vida. Sua mutação afeta o polipeptídeo P no cromossomo 15 (15q11.2). A função exata deste polipeptídeo na síntese de melanina ainda não foi elucidada. Também é transmitido por herança autossômica recessiva (Carden et al., 1998; Biswas & Lloyd, 1999; Levin & Stroh, 2011).

Existem ainda outros tipos mais raros de albinismo. O albinismo oculocutâneo tipo 3 (OCA3) é causado por defeito na proteína relacionada à tirosina 1 (TRP-1). Mutação no cromossomo Xp22.3 ocasiona o albinismo ocular (OA1), de herança ligada ao X, recessiva. Sua patogênese é incerta (Carden et al., 1998; Levin & Stroh, 2011). Outras alterações genéticas raras, como os albinismos OCA4, OCA5, OCA6 e OCA7 foram descritas (Montoliu et al., 2013).

Há ainda albinismos associados a alterações sistêmicas, como a Síndrome de Hermansky-Pudlak (distúrbios de coagulação e doenças de acúmulo ceróide) e a Síndrome de Chédiak Higashi (imunodeficiência e alterações neurológicas) (Carden et al., 1998; Biswas & Lloyd, 1999).

A classificação, conforme os critérios genéticos, é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação do albinismo, conforme os critérios genéticos

Tipo de Albinismo	Gene	Localização do cromossomo
OCA 1	TYR	11q14.3
OCA 2	OCA2	15q12-q13.1
OCA 3	TYRP1	9p23
OCA 4	SLC45A2	5p13.2
OCA 5	não definido	4q24
OCA 6	SLC24A5	15q21.1
OCA 7	C10orf11	10q22.2-q22.3
OA	GPR143	Xp22.2
HPS 1	HPS1	10q24.2
HPS 2	AP3B1	5q14.1
HPS 3	HPS3	3q24
HPS 4	HPS4	22q12.1
HPS 5	HPS5	11p15.1
HPS 6	HPS6	10q24.32
HPS 7	DTNBP1	6p22.3
HPS 8	BLOC1S3	19q13.32
HPS 9	BLOC1S6	15q21.1
CHS	LYST	1q42.3

OCA = albinismo oculocutâneo; OA = albinismo ocular; HPS = Síndrome de Hermansky-Pudlak; CHS = Síndrome de Chédiak Higashi (Modificado de Montoliu et al., 2013).

1.3 Alterações clínicas no albinismo

As características clínicas do albinismo variam de acordo com a alteração genética presente. Os indivíduos do subtipo OCA apresentam redução ou ausência total na produção de melanina. A intensidade da manifestação clínica é variável de acordo com a severidade da alteração genética da produção de melanina (Carden et al., 1998).

Os indivíduos OCA1 (albinismo oculocutâneo tipo 1) não são capazes de produzir melanina ou apresentam produção residual mínima. O subtipo OCA1A apresenta pele muito branca, cabelos e pelos incolores, desde o nascimento e não são capazes de produzir nenhum grau de melanina durante a vida. São, portanto, muito suscetíveis à formação de tumores malignos de pele. Os do subtipo OCA1B também nascem com pele muito branca, cabelos e pelos incolores, mas apresentam discreta produção residual de melanina. Portanto, apresentam discreto grau de pigmentação de pele, cabelos e íris ao longo da vida (King, Oetting, Summers, Greel, & Hearing, 2007).

Ao contrário dos indivíduos OCA1, que apresentam hipopigmentação desde o nascimento, os indivíduos OCA2 (albinismo oculocutâneo tipo 2) já nascem com diferentes graus de pigmentação, apresentando coloração da pele e cabelos. A íris pode apresentar diferentes cores e graus de translucência, assim como o epitélio pigmentado da retina que possui diferentes graus de pigmentação (King et al., 2007).

Indivíduos OA (albinismo ocular) embora tenham pele e cabelos normais, apresentam alterações oftalmológicas semelhantes aos pacientes OCA. No entanto, o grau de hipopigmentação iriana e do epitélio pigmentado retiniano não é tão severo (King et al., 2007).

1.4 Alterações oftalmológicas no albinismo

O indivíduo com albinismo apresenta diversas alterações oftalmológicas. Estas levam à baixa permanente da acuidade visual, severamente comprometida em muitos casos. Estudos mostram que a visão dos albinos pode variar de 20/40 a 20/400 (Carpinell, Capilla, Illueca, & Morales, 1992; Summers, 1996; Summers, 2009). Não são raros os albinos que apresentam visão em ambos os olhos abaixo de 20/200, considerada pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia, como cegueira legal (Conselho Brasileiro de Oftalmologia, 2011).

Atraso no desenvolvimento visual também foi relatado (Jacobson, Mohindra, Held, Dryja, & Albert, 1984; Fielder, Russell-Eggitt, Dodd, & Mellor, 1985). No entanto, o atraso de desenvolvimento parece estar restrito ao sistema visual, não havendo indícios de atraso no desenvolvimento neurológico dos albinos (Kutzbach, Summers, Holleschau, & MacDonald, 2008).

A baixa visual nos albinos tem um componente multifatorial e secundário a um conjunto de alterações oftalmológicas presentes simultaneamente e que serão abordadas a seguir.

1.4.1 Ametropia

Nos albinos, os erros de refração estão presentes de forma frequente, apresentando uma grande variabilidade e altos graus de ametropias (hipermetropia, miopia e astigmatismo). O uso de correção refrativa pode ajudar na melhora da acuidade visual, porém em razão das demais alterações oftalmológicas, não é esperada melhora significativa. A visão comumente não chega a parâmetros superiores de uma visão subnormal (Abadi & Pascal, 1989; Anderson, Lavoie, Merrill, King, & Summers, 2004).

1.4.2 Nistagmo

Nos indivíduos com albinismo, o nistagmo caracteriza-se como um movimento ocular involuntário, congênito, pendular, normalmente no plano horizontal, mas pode ser torcional ou vertical (Abadi & Bjerre, 2002; Summers, 2009). O nistagmo tipicamente se desenvolve entre 6 e 8 semanas de idade e deve-se, provavelmente, à hipoplasia foveal e às aberrações das vias ópticas (Summers, 1996; Chong et al., 2009). Pode apresentar melhora da amplitude e frequência, de acordo com o desenvolvimento visual do indivíduo. Wolf e col. observaram que pacientes albinos que apresentam nistagmo evidente possuem pior acuidade visual em relação aos pacientes com nistagmo pouco perceptível (Wolf, Rubin, & Kodosi, 2005). A posição de cabeça alterada, como torcicolo, pode

ser adotada na tentativa de redução da amplitude do nistagmo e melhor conforto visual (Summers, 2009).

1.4.3 Alterações da íris

A íris é a estrutura presente na câmara anterior do olho e é um dos componentes da úvea. Suas estruturas vão do corpo ciliar até a borda pupilar e são compostas por tecido muscular, grande quantidade de tecido vascular e pigmentado. A íris é responsável pelo controle ativo da quantidade de luz que penetra nos olhos, de acordo com a luminosidade do ambiente. Apresenta graus variados de coloração, dependendo da quantidade de pigmento presente em seu estroma e no epitélio pigmentado. No albinismo, a íris apresenta graus diferentes de hipopigmentação que variam, conforme as alterações genéticas e podem ser quase transparentes por ausência total de pigmento (Figura 2). A classificação de transparência da íris mais utilizada em estudos sobre o albinismo é a proposta por Summers e col. (Summers, Knobloch, Witkop, & King, 1988). São quatro graus de transparência da íris, que variam do grau mais pigmentado para o menos pigmentado, ao exame de lâmpada de fenda.

- Grau 1: Quantidade importante de pigmento da íris, transiluminação pontuada mínima;
- Grau 2: Quantidade moderada de pigmento da íris, transiluminação pontuada difusa e, frequentemente, irregular em sua localização;
- Grau 3: Quantidade mínima de pigmento da íris, transiluminação quase completa; e
- Grau 4: Ausência de pigmento da íris, transiluminação completa.

Em razão dessa hipopigmentação, parte da luz que deveria ser bloqueada pela íris atravessa suas estruturas e incide no olho de forma exacerbada, o que causa intensa fotofobia e contribui para a baixa qualidade visual em ambientes iluminados.

Figura 2 - Fotos da íris de indivíduos com albinismo

Na figura da esquerda, observa-se o olho de um indivíduo albino com pigmentação quase normal da íris. Na figura da direita, observa-se a quase completa transparência do tecido irídico de um indivíduo com albinismo. É possível observar a vascularização da íris, os limites do cristalino e parte da ora serrada por transparência.

Os óculos escuros podem auxiliar na melhora da fotofobia nos ambientes externos, mas tornam-se incômodos em ambientes fechados ou de baixa luminosidade. Observando o estudo de Karatza, Burk, Snyder e Osher (2007), que implantou anéis irídicos intraoculares em pacientes albinos operados de catarata, obtendo melhora da fotofobia e do ofuscamento (*glare*), considerou-se a possibilidade de utilização de lentes de contato filtrantes para o mesmo fim. Estas lentes de contato apresentam coloração escura na região irídica e transparente na região pupilar, reduzem a quantidade de luz que penetra dentro do olho, simulando a função da íris normal (Figura 3). As lentes filtrantes podem ser uma opção terapêutica para a fotofobia dos albinos, pois não apresentam o incômodo dos óculos escuros em ambientes com baixa iluminação, além de poder corrigir as ametropias. Alguns estudos sugerem os efeitos benéficos das lentes filtrantes para os albinos (Abadi & Pascal, 1987; Kruijt, Franssen, Prick, van den Berg, 2011). Kruijt et al. (2011) demonstraram a eficácia das lentes filtrantes da redução do ofuscamento em pacientes muito sensíveis à luz. O estudo de Abadi e Pascal relatou a melhora do contraste visual em pequeno número de pacientes albinos, apenas quatro pacientes.

Figura 3 - Lentes filtrantes

Lente de contato filtrante apresenta a área pupilar transparente e a área pintada simulando a íris normal.

1.4.3.1 Teste de sensibilidade ao contraste

A sensibilidade ao contraste é a capacidade de distinguir diferenças de brilho de áreas adjacentes (Campbell & Maffei, 1974). Esta capacidade é fundamental para a percepção de detalhes das cenas visuais diárias que são dinâmicas e estão em constantes alterações de distância, cores, iluminação e contraste. Estudos vêm demonstrando que a sensibilidade ao contraste tem importância relevante para o reconhecimento de formas e objetos, mobilidade e leitura (Kwon, Legge, Fang, Cheong, & He, 2009).

Esta importante propriedade de discernir contraste é dependente, mas distinta do poder de discriminação medido pelos métodos convencionais da acuidade visual. A habilidade do indivíduo de perceber detalhes de objetos é determinada, em grande parte, pela sua capacidade de distinguir contrastes. Pacientes com limitações nessa capacidade, como observado em pacientes albinos (Loshin & Brownig, 1983; Carpinell et al., 1992), podem ter dificuldades em diversas situações do cotidiano (Arden, 1978; Wolfe, 1990).

Existem muitos tipos de testes para avaliação da sensibilidade ao contraste, que podem ser manuais ou computadorizados. O exame computadorizado utilizado neste estudo foi o sistema para avaliação psicofísica denominado Cambridge Research System, um programa que realiza medidas quantitativas da função visual, medindo a função de sensibilidade ao contraste (FSC) em escalas de frequências espaciais.

A FSC estima a capacidade de perceber pequenas variações de luminosidade e pode ser medida com estímulos de grades senoidais, que não apresentam bordas abruptas de separação. Pode ser representada por uma função que mostra a variação da sensibilidade ao contraste em função das frequências espaciais e descreve o desempenho visual em níveis diferentes de contraste (Santos & Simas, 2001) (Figura 4).

Figura 4 – Curva de sensibilidade ao contraste em função da frequência espacial

A linha preta tracejada representa a curva de sensibilidade ao contraste em relação à frequência espacial representada pelas barras verticais. Observa-se a piora da sensibilidade nas frequências espaciais muito baixas e muito altas (Gualtieri, 2004)

A FSC avalia o contraste mínimo necessário para detectar grades senoidais de diferentes frequências espaciais. A frequência espacial corresponde ao número de ciclos (listras claras e escuras) por grau de ângulo visual (ciclos/grau – cpg) (Campbell & Maffei, 1974; Wolfe, 1990) (Figura 5).

Figura 5 - Representação de diferentes frequências espaciais de contraste
Frequência espacial é a medida de números de ciclos por unidade de espaço (ciclos/cm) ou por grau de ângulo visual. Estão representados três exemplos de grades senoidais com frequências espaciais 0,25 cpg, 1,0 cpg e 4,0 cpg, da esquerda para a direita, respectivamente, quando vistos a 150cm de distância. Modificado de Cavalcanti & Santos (2008).

A acuidade visual é a mais alta frequência espacial visível, e para a obtenção dessa medida é necessário apresentar estímulos altamente contrastados. Constitui portanto um ponto na FSC, correspondente à capacidade de resolução no maior contraste possível. Nesta parte da FSC, o desempenho é afetado principalmente pela qualidade óptica da imagem projetada na retina. A acuidade visual é portanto um parâmetro para avaliar os fatores ópticos do olho. Por outro lado, nas baixas frequências espaciais, a redução de resolução visual na FSC tem origem neural, o que faz com que a FSC seja um parâmetro para avaliar os fatores ópticos e também os fatores neurais da visão (Ross, Bron & Clarke, 1984; Elliott & Situ, 1998; Santos & Simas, 2001).

1.4.4 Alterações da retina

Entre as estruturas retinianas alteradas no albinismo estão: a camada do epitélio pigmentado da retina, a região macular e o nervo óptico. Estas alterações serão detalhadas a seguir.

1.4.4.1 Epitélio pigmentado da retina

O epitélio pigmentado da retina (EPR) é a camada mais profunda da retina; é responsável pela adesão da retina neural, pela fagocitose de resíduos metabólicos dos fotorreceptores e barreira hematorretiniana (Junior & Ávila, 2000; Ryan, 2006). A melanina está presente em grande quantidade no epitélio pigmentado e tem a função de reduzir a difusão da luz incidente no olho, além de bloquear a luz que vem através da esclera, auxiliando no controle da luminosidade interna do olho. A melanina também é responsável pela dissipação do calor proveniente da luz (Zinn & Marmor, 1979), além de apresentar propriedade antioxidante e prevenir a lesão oxidativa das células retinianas (Sarna, 1992).

Os albinos apresentam a retina marcada pela ausência ou escassez acentuada de melanina no EPR, o que permite a observação, por transparência, dos vasos da coróide na periferia e, em muitas vezes, na região central da retina. A escassez de pigmento do EPR também aumenta a reflexão da luz, contribuindo para o agravamento da fotofobia e para a baixa visão nesses indivíduos (Figuras 6 e 7).

Figura 6 - Comparação entre as retinografias de um indivíduo normal e um indivíduo com albinismo

A retinografia da esquerda mostra a coloração normal do EPR, observa-se a mácula e a vascularização da retina. A retinografia da direita mostra a transparência do EPR que possibilita a observação dos vasos da coróide além da hipoplasia macular em pacientes com albinos.

A redução da pigmentação do EPR foi descrita e classificada por Summers e col. por meio do grau de transparência macular. São três graus distintos que variam, conforme a pigmentação macular e a observação dos vasos da coróide na região macular (Summers et al., 1988). Tais graus são assim definidos:

Grau 1: Vasos da coróide facilmente visíveis na mácula.

Grau 2: Vasos da coróide visíveis na mácula, mas indistintos em razão da aparência translúcida do epitélio pigmentado da retina.

Grau 3: vasos da coróide não visíveis na mácula em razão da qualidade opaca do epitélio pigmentado.

1.4.4.2 Mácula

A mácula é a estrutura da retina localizada no polo posterior, temporal à papila, medindo, aproximadamente, 5 milímetros de diâmetro. Em seu centro, está localizada a fóvea, região avascular, que mede 1 mm de diâmetro, com grande concentração de fotorreceptores, sobretudo, cones, responsáveis pela visão central, visão de cores e detalhes (Júnior & Ávila, 2000). O centro da fóvea é constituído por uma região de 300 µm em que não há bastonetes.

A ausência ou hipoplasia desta estrutura nos albinos pode ser uma das causas de sua baixa visual severa (Summers, 1996). O exame de fundo do olho revela que o desenvolvimento da fóvea é ausente ou incompleto nos albinos, possivelmente, em razão de alterações morfológicas no desenvolvimento embrionário da retina (Summers, 1996).

Há indícios de participação da melanina no direcionamento e adequado crescimento de células retinianas e seus prolongamentos (Kinnear, Jay, & Witkop, 1985; Colello & Jeffery, 1991; Jeffery, 1997; Reese, 2011). A dopa é um elemento essencial nos estágios iniciais de produção de melanina e ela se encontra em baixos níveis nas retinas em desenvolvimento de ratos albinos. A suplementação de dopa *in vitro* normalizou o padrão de produção celular retiniana (Llia & Jeffrey, 1999).

Alterações da fóvea em pacientes albinos incluem ausência de zona avascular foveal, hipoplasia da fóvea e perda do reflexo anelar (reflexo observado ao redor da fóvea no exame de mapeamento de retina) (Gregor

1978; Kinnear et al., 1985; Abadi & Pascal, 1989; Lee; King & Summers, 2001). Apesar da hipoplasia foveal, observou-se que a especialização e concentração de cones, assim como a morfologia da área central da fóvea apresentam uma grande variabilidade entre os albinos. É relevante notar que não é obrigatória a presença anatômica da depressão foveal para que ocorra o desenvolvimento funcional da mácula (McAllister et al., 2010; Wilk et al., 2014). Alguns poucos indivíduos albinos com acuidade visual de 20/50 ou melhor, com presença de pigmentação residual na região macular, apresentam o desenvolvimento da fóvea (Harvey, King & Summers, 2006; Chong et al., 2009).

1.4.4.3 Tomografia de coerência óptica

Estudos anatomopatológicos em olhos albinos são raros. Uma forma de avaliação que pode contribuir para o estudo da retina e, particularmente, da fóvea de indivíduos com albinismo é a tomografia de coerência óptica (OCT). Este exame é realizado com imagens de alta definição que se assemelham a cortes histológicos da retina e fornecem dados sobre sua anatomia e a espessura de suas diversas camadas (Mohammad et al., 2011). Os aparelhos de última geração são capazes de realizar cortes tomográficos de espessuras de 3 μm , possibilitando o estudo das estruturas maculares de forma precisa. O exame de OCT tem comprovado ausência ou hipoplasia da depressão foveal fisiológica em pacientes com albinismo (Meyer, Lapolice & Freedman, 2002; Harvey et al., 2006; Seo et al., 2007).

A habilidade reduzida de absorção da luz pelo epitélio pigmentado da retina nos albinos traz maior reflexão da luz durante a realização do OCT, o que pode levar a imagens com brilho anormalmente alto ou cores de imagem falseadas (Seo et al., 2007). O nistagmo de alta frequência e amplitude também pode comprometer a qualidade do exame. No entanto, os avanços recentes na qualidade de imagem e na rapidez de captura dos exames de OCT permitiram avaliar a morfologia da fóvea e observar as camadas da retina nesses indivíduos, possibilitando um exame rápido e reprodutível (Chong et al., 2009; McAllister et al., 2010) (Figuras 7).

Figura 7 - Comparação entre o exame de OCT de um indivíduo normal e um paciente com albinismo.

O exame de OCT da esquerda demonstra a depressão foveal normal em um indivíduo não albino. O exame de OCT à direita demonstra a hipoplasia macular em um indivíduo com albinismo.

1.4.5 Visão de cores

A visão de cores é iniciada a partir da captação de diferentes ondas eletromagnéticas específicas de cada feixe luminoso, captadas pelos três tipos de fotorreceptores, cones da retina. As respostas destes fotorreceptores passam por processamento neural no nível da retina cujo resultado é enviado ao sistema nervoso central sob a forma de dois canais cromáticos - verde-vermelho e azul-amarelo e um canal acromático. A projeção dos axônios das células ganglionares que constituem estes canais chega ao corpo geniculado lateral do tálamo, de forma organizada, dirigindo-se respectivamente às porções parvocelular (canal de oposição verde-vermelho), koniocelular (canal azul-amarelo) e magnocelular (canal acromático). As vias visuais parvo-, konio- e magnocelular, por sua vez, projetam-se para a área cortical visual primária, e daí para áreas corticais superiores. Neste trajeto, os sinais neurais provenientes da estimulação luminosa sofrem processamentos adicionais resultando, finalmente, na percepção de cores (Bowmaker, 1991; Bowmaker & Hunt, 2006; Ventura, 2007).

Os três diferentes tipos de cones da retina humana são estimulados por todo o espectro visível de luz para o ser humano (comprimentos de onda entre 400 a 700 nm), mas diferem entre si com relação ao comprimento de onda em que são mais sensíveis. Os três diferentes tipos de cones da retina humana são de maximamente sensíveis, respectivamente, a comprimentos de onda longos (cone L), médios (cone M) e curtos (cone C ou S) (Deeb, 2005; Ventura, 2007). O pico da sensibilidade espectral é aproximadamente 565 nm para o cone L, 545 nm para o cone M e 440 nm para o cone C (Kalloniatis & Luu, 2007). São

chamados, respectivamente, de cones vermelhos, verdes e azuis, mas, de modo errôneo, pois não apresentam tais cores e, sobretudo, no caso do primeiro deles, o pico de absorção situa-se no amarelo, não no vermelho (Ventura, 2007) (Figura 8).

Modificado de Motulsky & Deeb, 2001

Figura 8 - Curvas de absorção espectral dos três tipos de cones presentes na retina de humanos

As diferenças entre os três tipos de cones decorrem da capacidade de absorção de luz da molécula de pigmento fotossensível (opsina) que existe em cada um deles. As opsinas são proteínas, cuja expressão na retina é geneticamente determinada e depende de diferentes genes. Destes, dois são responsáveis pelas opsinas L e M e estão localizados no cromossomo X, o terceiro é responsável pela opsina C e está no cromossomo 7. Na ausência de um destes genes, há cegueira parcial para cores, popularmente chamada de daltonismo (Deeb, 2005; Ventura, 2007).

A prevalência dos defeitos congênitos da visão de cores varia, de acordo com a população estudada, entre 8% e 10% nos homens e 0,4% e 0,5% nas mulheres (Sharpe, Stockman, Jagle, & Nathans, 1999; Motulsky & Deeb, 2001; Swanson & Cohen, 2003; Deeb, 2005). As deficiências da visão de cores podem ser congênitas ou adquiridas. As deficiências congênitas estão presentes desde o nascimento e são herdadas; enquanto as adquiridas ocorrem de forma secundária a uma doença ocular ou sistêmica. Os tipos e a prevalência das deficiências congênitas da visão de cores são apresentados na Tabela 2 (Kalloniatis & Luu, 2007).

Tabela 2 - Deficiência de cores e as porcentagens de prevalência na população

Tipos de deficiência da visão de cores	Homens	Mulheres
Total	~8%	~0.5%
<i>Tricomatismo anômalo</i>		
Protanomalia	1%	0.01%
Deutanomalia	5%	0.4%
Tritanomalia	Raro	Raro
<i>Dicromatismo</i>		
Protanopia	1%	0.01%
Deuteranopia	1.5%	0.01%
Tritanopia	0.008%	0.008%
<i>Monocromatismo</i>		
Monocromatismo de bastonetes	Raro	Raro
Monocromatismo de cones	Raro	Raro
Monocromatismo atípico	Muito raro	Muito raro

Modificado de Kalloniatis & Luu, 2007

Tais deficiências podem ser classificadas em três grupos: monocromatismo, dicromatismo e tricromatismo anômalo. Indivíduos com visão normal de cores são tricromatas. Monocromatas são, em geral, totalmente cegos para a visão de cores e podem ter apenas uma via de cones, além da via dos bastonetes. Dicromatas apresentam ausência de um fotopigmento dos cones. Os tricromatas anômalos têm todos os três fotopigmentos; no entanto, um deles apresenta pico de sensibilidade alterado em relação ao normal. O dicromatismo e o tricromatismo anômalos podem ser classificados de acordo com o fotopigmento do cone afetado. Três termos são usados para descrever as deficiências na visão de cores: protan, deutan e tritan. Um indivíduo protanope ou protanômalo apresenta ausência ou anomalia do fotopigmento do cone de sensibilidade máxima aos comprimentos de onda longos (cone L), um indivíduo deuteranope ou deutanômalo apresenta ausência ou anomalia do fotopigmento do cone de sensibilidade máxima aos comprimentos de onda médios (cone M) e o indivíduo tritanope ou tritanômalo, por sua vez, apresenta ausência ou anomalia do fotopigmento do cone de sensibilidade máxima aos comprimentos de onda curtos (cone C) (Kalloniatis & Luu, 2007).

Existe uma grande variedade de testes para o diagnóstico das deficiências de visão de cores. Os testes psicofísicos são baseados em fundamentos matemáticos que correlacionam as características físicas da estimulação visual com a resposta comportamental provocada por este estímulo. Estes testes são amplamente utilizados e bem aceitos para o estudo de alterações visuais de cores (Lima, Gomes, Ventura, & Silveira, 2011).

1.4.5.1 *Cambridge Colour Test*

O *Cambridge Colour Test* (CCT) é um teste psicofísico computadorizado, baseado na configuração pseudoisocromática dos estímulos, utilizado para avaliar a capacidade de distinguir variações de cromaticidade, desenvolvido por John Mollon e colaboradores da Universidade de Cambridge, em 1989 (Mollon & Reffin, 1989; Regan, Reffin & Mollon, 1994).

O estímulo visual é um alvo no formato de um “C” de Landolt colorido contra um fundo em um monitor de vídeo de alta resolução colocado a 2,92 m de distância do observador (Figura 9). O alvo e o fundo apresentam diferentes cromaticidades e são compostos por formas circulares que variam em tamanho e luminância, garantindo que a discriminação entre eles seja com base apenas em suas diferenças cromáticas e não pela detecção de bordas do alvo. A linha que liga as cromaticidades do alvo e do fundo define um vetor no espaço $u'v'$ CIE 1976 (espaço de cor uniforme adotado pela *Commission Internationale de l'Eclairage* – CIE, em 1976, para uso na medida de pequenas diferenças de cor, representado na Figura 10) (Gualtieri, Feitosa-Santana, Lago, Nishi, & Ventura, 2013; Farias, 2015).

Figura 9 - Figura mostra o “C” de Landolt utilizado no CCT

Figura 10 - Diagrama do espaço uniforme de cromaticidade da CIE 1976 ($u'v'$)

A orientação do “C” é alterada aleatoriamente, apresentando quatro orientações possíveis (superior, inferior, esquerda ou direita), ou seja, em um teste de escolha forçada de quatro alternativas. Os participantes são instruídos a identificar a posição do alvo, pressionando o botão correspondente em um dispositivo de resposta. O teste determina o limiar de discriminação de cromaticidade em determinado eixo cromático.

O CCT é composto por duas versões do exame: o teste Trivector e o teste das Elipses. O teste Trivector é uma versão mais curta do exame, no qual são medidos os limiares de discriminação cromática em três vetores correspondentes aos eixos de confusão de cor protan, deutan (verde – vermelho) e tritan (azul – amarelo), alternando-as aleatoriamente. Tal teste permite a detecção de discromatopsias (Lima et al, 2011; Gualtieri et al., 2013; Farias, 2015).

Já o teste das Elipses é uma avaliação detalhada da visão de cores, na qual são estimados limiares de discriminação de cores para vários eixos (8, 12 ou 20) em torno de uma cor de fundo. Uma interpolação entre os limiares obtidos forma um círculo ou uma elipse ao redor da cor de fundo. No CCT o protocolo para determinação de elipses de discriminação de cor obtém elipses em cinco pontos centrais no diagrama da CIE 1976 (Lima et al., 2011; Gualtieri et al., 2013; Farias, 2015). Os dados são mostrados em um gráfico, no qual os pontos de limiar de discriminação em relação a um estímulo de cromaticidade fixa formam uma elipse. Quanto maior for a área da elipse, pior será a capacidade de discriminação das cores, quanto menor for a área da elipse, melhor será a capacidade de discriminação cromática (MacAdam, 1942;

Wyszecki & Stiles, 1982; Regan et al., 1994). Ventura e colaboradores (2003) descrevem valores normativos para as elipses. Regan et al. (1994) mostram que diferentes alterações de deficit visual de cores correspondem a formatos específicos de elipses. A Figura 11 mostra uma elipse de discriminação de cores obtida por um indivíduo com albinismo.

Figura 11 - Diagrama de cromaticidade CIE 1976 com elipse de discriminação cromática obtida em sujeito albino usando protocolo de oito eixos do Cambridge Colour Test. Exame com resultado normal

1.4.5.2 Teste de Pranchas de Ishihara

As pranchas pseudoisocromáticas de Ishihara são anteriores ao CCT e são baseadas no mesmo princípio. O “*Ishihara’s Tests for Colour Deficiency*” possui 24 figuras. São apresentados como alvo números compostos por várias formas coloridas de diversos tamanhos, estímulos pseudoisocromáticos, sobre um fundo também contendo formas de vários tamanhos e diferentes cores (Figura 12). Os números são somente diferenciados do fundo pela cromaticidade (Ishihara, 1997; Farias, 2015). As figuras são propositadamente escolhidas de forma que os pacientes com deficiência de visão de cores não consigam distinguir o número exposto ou consigam ver números diferentes daquele visto por pessoas com visão de cores normal. O teste tem a vantagem de ser rápido e pode ser feito na distância de leitura. Embora conhecido por sua alta sensibilidade e excelente especificidade para a detecção de defeitos protan e deutan (verde-vermelho), não possui pranchas para diagnóstico do defeito tritan (azul-amarelo). Além disso, o número de erros não indica a gravidade da deficiência, a medida é somente qualitativa e não quantitativa (Ishihara, 1997; Cole; Lian & Lakkis, 2016).

É necessário que o teste seja aplicado em condições adequadas de iluminação.

Figura 12 - Teste de Pranchas de Ishihara

Cinco exemplos de pranchas diferentes para o teste de visão de cores.
(Figura de Adam, 2016)

1.4.5.3 Visão de cores no albinismo

Estudos evidenciam que o albinismo apresenta alterações anatômicas e na região foveal. Estudo histopatológico em paciente albino evidenciou que a densidade dos cones foveais representava cerca de 10% da densidade normal e que os cones foveais eram anatomicamente semelhantes aos periféricos (Fulton, Albert, & Craft, 1978). Estudo utilizando tomografia de coerência óptica (OCT), associada à adaptação óptica de imagem retiniana, observou que a especialização de cones foveais é muito variável nos albinos, apresentando grande variabilidade de diâmetro e densidade dos fotorreceptores na fóvea (McAllister et al., 2010). Uma vez que os cones foveais apresentam alteração,

esta redução ou variabilidade na densidade dos cones sugere que tais pacientes possam apresentar dificuldade na percepção de cores.

A literatura é controversa, há estudos mostrando tanto a presença de deficiência visual de cores como a percepção normal das cores nos indivíduos com albinismo. Diferentes métodos de avaliação e um número variável de indivíduos de diferentes tipos de albinismo foram utilizados, como podemos observar nos estudos a seguir.

Edmunds foi o primeiro autor a relatar alteração de visão de cores nos albinos, em trabalho publicado em 1949, um leve defeito na percepção da cor vermelha em apenas um dos 16 pacientes albinos estudados foi detectado (Edmunds, 1949). Pickford, em 1951, e depois em 1958, demonstra em três indivíduos albinos, uma pequena alteração na percepção da cor vermelha, semelhante às formas moderadas de protanomalia (Pickford, 1951; Pickford, 1958). Em 1965, Krill também observa que a visão de cores em indivíduos com albinismo poderia ser “normal ou quase normal” (Krill, 1965).

Carpinell e col. demonstram, pelo teste de Anomaloscópio de Davico, que, em nove indivíduos com albinismo, quatro não apresentavam alterações de visão de cores, dois apresentavam deuteranomalia e três, protanomalia. O exame de pranchas de Ishihara mostra que, nestes mesmo indivíduos, sete eram normais para visão de cores e dois apresentavam deuteranomalia. O exame de 28- matizes de Roth não detectou nenhuma alteração de visão de cores (Carpinell et al., 1992).

Lourenço e cols. aplicam os teste de Farnsworth-Munsell (F-M)100 hue e o teste de anomaloscópio de Nagel em dez pacientes albinos. No primeiro teste,

a maioria dos pacientes apresentou aumento inespecífico do número de erros. No segundo teste, ficou evidente uma tendência discreta para o vermelho na equação de Rayleigh, mas sem significância estatística (Lourenço, Fishman & Anderson, 1983).

Rodriguez e col. utilizam o exame de pranchas de cor de HRR e observaram que, entre 14 pacientes classificados como OCA, seis apresentaram deficiência de cores. Entre 28 pacientes com a Síndrome de Hermansky-Pudlak (tipo de albinismo), 14 apresentaram deficiência visual para cores, sugerindo uma discreta deficiência verde-vermelho (Rodriguez, Blasini, Blasini, Townsend, Izquierdo, 2005).

A visão de cores em pacientes albinos é um assunto que necessita ser estudado em razão da controvérsia existente entre os estudos, cujos métodos ainda não dispunham de testes computadorizados. Com a disponibilidade de testes psicofísicos computadorizados com boa sensibilidade e especificidade, como o CCT, este estudo propõe a avaliação da visão de cores com estes novos testes em pacientes com albinismo.

1.4.6 Nervo óptico

O nervo óptico é a estrutura retiniana localizada no polo posterior retínico para onde todas as células ganglionares da retina (CGR) convergem, levando os impulsos elétricos da retina ao cérebro. Estudos de tomografia de coerência óptica (OCT) mostram redução da espessura da camada de fibras nervosas na região peripapilar, sobretudo nos quadrantes temporais se

comparado com indivíduos não albinos. Pode ser uma consequência da maturação incompleta da cabeça do nervo óptico (Mohammad et al., 2015).

O nervo óptico de cada olho emite prolongamentos que se encontram no quiasma óptico. Nesta estrutura os axônios das CGR provenientes da retina temporal prosseguem seu trajeto para o corpo geniculado lateral (CGL) ipsilateral. Já os axônios da retina nasal cruzam para o lado oposto, seguindo seu trajeto para o CGL contralateral.

Nos indivíduos albinos, ocorre um cruzamento anômalo do nervo óptico, no qual aproximadamente 95% dos axônios das CGR nasal e temporal cruza para o lado contralateral, e a decussação do nervo óptico é, portanto, anômala (Figura 13).

Figura 13 - Representação do trajeto do nervo óptico

Esquema representando o trajeto das fibras do nervo óptico, no trajeto da retina até as áreas visuais cerebrais. À esquerda em indivíduos sem alterações visuais, observa-se que o trajeto das fibras da região temporal de ambos os olhos seguem para o lado ipsilateral do cérebro. À direita, em indivíduos albinos, observa-se que o trajeto das fibras da região temporal de ambos os olhos segue de forma alterada para o lado contralateral do cérebro.

Esta alteração anatômica foi comprovada por vários estudos, tanto por exames de ressonância magnética funcional (Hoffmann, Tolhurst, Moore, Morland, 2003; Schmitz et al., 2004), como por exames de potencial visual evocado (Creel, Witkop, & King, 1974; Coleman, Sydnor, Wolbarsht, & Bessler, 1979; Bouzas, Caruso, Drews-Bankiewicz, & Kaiser-Kupfer, 1994; Lauronen et al., 2005), que são utilizados em alguns casos, para comprovação do diagnóstico de albinismo (Creel, Spekreijse & Reits, 1981; Apkarian, Reits, Spekreijse, & Dorp, 1983; Soong, Levin & Westall, 2000; Brecelj, 2014). Ainda não são

conhecidas as consequências desta alteração neuro-oftalmológica para a qualidade visual desses pacientes.

1.5 Justificativa

Os indivíduos com albinismo apresentam uma grande quantidade de alterações neuro-oftalmológicas. Altas ametropias, nistagmo, rarefação importante dos epitélios pigmentados da íris e da retina, hipoplasia macular, alteração na visão de cores, alteração do nervo óptico e decussação anômala do nervo óptico. O conjunto destas alterações provoca baixa visual severa, o que dificulta muito a realização das atividades diárias, como o estudo, transporte e atividades em ambientes iluminados.

Os estudos referentes às alterações oftalmológicas nos albinos descrevem estas alterações separadamente e correlacionam cada uma delas com a baixa visual. No entanto, as diferentes alterações estão presentes, simultaneamente, no mesmo indivíduo. Neste estudo, realizamos uma análise procurando avaliar a relação entre as principais alterações oftalmológicas e sua consequente baixa visual, na tentativa de estabelecer a correlação de cada uma no deficit visual.

Além disso, muitos dos estudos não são atuais, nem apresentam a tecnologia diagnóstica de que dispomos hoje em dia como o OCT, *Cambridge Colour Test*, testes computadorizados de contrastes. Estes testes empregam métodos psicofísicos rigorosos e permitem a determinação de limiares, o que não era possível em situação clínica, antes do advento das versões

computadorizadas de testes visuais. Neste estudo, realizamos estes exames diagnósticos, o que poderá contribuir para novas perspectivas de estudos sobre albinismo ainda não exploradas.

Não há estudo recente que tente propor alguma atuação terapêutica no sentido de melhorar a qualidade de visão dos indivíduos com albinismo. Neste estudo, foi testado o uso de lentes de contato filtrantes, tentando atenuar a fotofobia e melhorar a visão de contraste.

Assim, avaliamos as alterações anatômicas e funcionais dos indivíduos com albinismo, realizamos avaliações com aparelhos diagnósticos modernos e com testes psicofísicos, alguns dos quais nunca testados antes nesses pacientes. Correlacionamos as alterações oculares de forma abrangente e suas relações com a baixa visual.

O estudo foi dividido em três diferentes partes para o melhor entendimento e compartimentação dos dados e discussões.

1.6 Objetivos

PARTE 1: Análise de características morfológicas associadas ao albinismo

- 1.1 Realizar análise comparativa entre o grau de transparência da íris, o grau de transparência do epitélio pigmentado da retina e a espessura da região macular com a acuidade visual nos pacientes com albinismo.

- 1.2 Correlacionar os graus de transparência da íris, os graus de transparência do epitélio pigmentado da retina e a espessura da região macular entre si.

PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste

- 2 Avaliar a eficácia de lentes de contato filtrantes na percepção de contraste, nas condições de baixa iluminação e ofuscamento, em pacientes com albinismo.

PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo

- 3 Avaliar a visão de cores dos indivíduos com albinismo por meio do teste de Pranchas de Ishihara e do *Cambridge Colour Test*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Aprovação junto a Comissões de Ética em Pesquisa

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, com anuência do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e aprovado, em 2013, com o número 001593/2013.

Os indivíduos com albinismo que aceitaram voluntariamente participar deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em casos de pacientes menores de 18 anos, o documento foi assinado por seus respectivos responsáveis legais.

2.2 Participantes

Participaram do estudo 121 indivíduos albinos, com idade média de $31,18 \pm 15,47$ anos (variando entre 6 e 86 anos). Os participantes foram divididos em diferentes grupos nas três partes do estudo, alguns participaram em uma ou mais partes. Foram totalizados 242 olhos estudados, mas nem todos foram utilizados em todos os grupos de estudo em razão da falta de dados de alguns pacientes ou não preenchimento dos critérios para realização de determinados testes. Nestes casos, estes olhos foram excluídos de algumas amostras.

Os indivíduos albinos foram selecionados entre outubro de 2013 e abril de 2017, sendo provenientes do Projeto Pró-Albino, que é uma ação conjunta do Departamento de Dermatologia em associação com o Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O projeto tem por objetivo oferecer assistência médica aos pacientes com albinismo de todo o Brasil. Os pacientes são submetidos a exames dermatológicos e oftalmológicos completos, recebem o tratamento médico, além de orientação preventiva e psicológica.

A confirmação diagnóstica do albinismo foi realizada pelos exames clínico-dermatológicos e exames oftalmológicos. Os pacientes foram classificados, conforme suas características clínicas nos diferentes tipos de albinismo. Nesta etapa do estudo, não foram utilizados os testes genéticos para o diagnóstico do albinismo. Os testes genéticos realizados foram utilizados em outra parte do estudo.

Os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Psicofísica e Eletrofisiologia Visual do Departamento de Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, onde foram realizados os testes de contraste com lente de contato filtrante, o exame de *Cambridge Colour Test* e o teste de Pranchas de Ishihara.

Os critérios de inclusão foram:

- Apresentar acuidade visual mínima em ambos os olhos de 20/400 com correção óptica, equivalente a 1,3 logMAR (logaritmo do ângulo mínimo de resolução).

Os critérios de exclusão foram:

- Alterações oftálmicas secundárias a outras doenças que não o albinismo.
- Alterações de superfície ocular ou de pálpebras que prejudiquem a adaptação de lentes de contato.
- Acuidade visual que incapacitasse o reconhecimento do "C" de Landolt no exame de CCT a distância de 2,92 m.

2.3 Consulta oftalmológica

Todos os pacientes foram submetidos à consulta oftalmológica completa no setor de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os seguintes exames foram realizados por um único examinador experiente:

- Acuidade visual, medida na tabela modelo ETDR a 4 metros de distância e refratometria para obter a melhor correção óptica;
- Biomicroscopia por lâmpada de fenda;
- Tonometria de aplanção por tonômetro de Goldmann;
- Ceratometria realizada mediante o refrator automático (RM-8900, Topcon);
- Mapeamento de retina realizado com oftalmoscópio indireto;
- Retinografia (3D CT 1000, Topcon); e
- Exame de Tomografia de Coerência Óptica. (3D CT 1000, Topcon).

2.4 PARTE 1: Análise das características morfológicas associadas ao albinismo

2.4.1 Classificação do grau de transparência da íris e da transparência do epitélio pigmentado da retina

Nesta parte do estudo, foram avaliados 121 indivíduos com albinismo, o que totalizou 241 olhos estudados. Foi decidido avaliar cada olho individualmente, pois, embora a alteração seja de caráter genético e bilateral, um mesmo indivíduo pode apresentar cada um de seus olhos acometidos de forma assimétrica e com diferentes acuidades visuais.

A acuidade visual medida na escala de Snellen ou na escala decimal pode ser expressa em logMAR. Quanto maior a acuidade visual em logMAR, pior será a visão do indivíduo. Essa correlação pode ser observada na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Notações mais utilizadas de acuidade visual e suas correspondências

logMAR	Decimal	Imperial
1,3	0,05	20/400
1,2	0,06	20/317
1,1	0,08	20/252
1,0	0,10	20/200
0,9	0,13	20/159
0,8	0,16	20/126
0,7	0,20	20/100
0,6	0,25	20/80
0,5	0,32	20/63
0,4	0,40	20/50
0,3	0,50	20/40
0,2	0,63	20/32
0,1	0,79	20/25
0	1,00	20/20
-0,1	1,26	20/16
-0,2	1,58	20/13
-0,3	2,00	20/10

Modificado de Messias, Jorge e Cruz, 2010

A transparência da íris foi avaliada pelo exame de lâmpada de fenda, utilizando-se o mesmo aparelho, com intensidade de iluminação máxima e com abertura de 1 mm de fenda de iluminação (transiluminação da íris).

A transparência da íris foi classificada em quatro níveis, seguindo os parâmetros propostos a seguir:

Classificação do grau de transparência da íris (Figura 14).

Grau 1: Raras áreas pontuais de transiluminação irídica na periferia da zona ciliar da íris. Pigmentação irídica intensa;

Grau 2: Áreas pontuais de transiluminação irídica de forma difusa ou irregular, em toda zona ciliar da íris. Pigmentação irídica moderada;

Grau 3: Presença de pigmentação somente na zona pupilar da íris. Transparência importante da zona ciliar, possibilitando observar áreas da vascularização da íris. Pigmentação irídica mínima; e

Grau 4: Ausência completa de pigmentação da íris, possibilitando observar toda a vascularização da íris, transiluminação total.

Figura 14 - Classificação do grau de transparência da íris em indivíduos albinos

A pigmentação do polo posterior à fundoscopia foi observada, mediante fotos de retinografia. Todas as fotos foram padronizadas com a mesma intensidade de *flash* e realizadas pelo mesmo aparelho.

Classificação de transparência do epitélio pigmentado da retina (Figura 15).

Grau 1: Pigmentação do Epitélio Pigmentado da Retina (EPR) intensa, que se estende da região do polo posterior, passa pela área das arcadas vasculares temporais e chega até a região periférica da retina. A pigmentação pode apresentar padrão irregular.

Grau 2: Pigmentação do EPR moderada, que se estende da região do polo posterior até a área das arcadas vasculares temporais. A pigmentação pode apresentar padrão irregular;

Grau 3: Pigmentação do EPR mínima, localizada na região do polo posterior da retina. A pigmentação pode apresentar padrão irregular; e

Grau 4: Ausência completa de pigmentação do EPR em toda a retina.

Figura 15 - Classificação do grau de transparência da retina em indivíduos albinos

2.4.2 Exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

Todos os pacientes foram submetidos à realização de OCT sob midríase. O aparelho utilizado foi 3D CT 1000, Topcon, Japão, com um corte de 6,0X6,0 milímetros e espessura de 3 micras. Os exames foram realizados com a padronização da iluminação e foram utilizados apenas exames com qualidade superior a 80%. Indivíduos com nistagmo de alta frequência e amplitude que impossibilitaram a captura do exame confiável de OCT foram excluídos. Todos os exames foram avaliados por dois observadores, que selecionaram a região correspondente à área macular.

Nos indivíduos com albinismo, a área macular foi determinada conforme avaliação do posicionamento macular de 27 indivíduos normais com a mesma média de idade do grupo de albinos estudados. A medida da área macular foi estabelecida, como a área localizada à distância de 2 diâmetros papilares, medidos da borda temporal da papila em direção ao lado temporal da retina. Para a medida da espessura da área macular, foi utilizado um dispositivo fornecido pelo aparelho semelhante a um alvo, dividido em áreas de medição de espessura; foi utilizada a medição mostrada no centro deste alvo (Figura 16).

Figura 16 - Imagem do aparelho de OCT demonstrando a região selecionada para o cálculo da espessura macular (círculo central do alvo)

Imagem do alvo subdividido em áreas delimitadas e suas respectivas medidas de espessura em micras. O centro do alvo corresponde à medida da espessura macular.

2.5 PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste

Quinze pacientes com albinismo foram submetidos à avaliação de sensibilidade ao contraste, realizado no equipamento computadorizado com placa gráfica modelo VSG 2/5 (Cambridge Research Systems, Rochester, UK). Os estímulos foram apresentados em um monitor Sony de alta resolução temporal (100 Hz - Hertz) e espacial (800x600 pixels). A programação Delphi para controle e apresentação dos estímulos foi utilizada. Os pacientes usaram sua melhor correção ótica e os testes foram realizados binocularmente.

2.5.1 Lentes de contato filtrantes

As lentes de contato filtrantes e transparentes, gelatinosas hidrofílicas, compostas de hidroxifilcon B (polímero não iônico de baixa hidratação), esféricas, de descarte anual, curva-base de 8,6 mm, 0,1 mm de espessura, 14,0 mm de diâmetro, sem grau, foram utilizadas. A lente filtrante é a Hodrosol Filtrante (Solótica). A lente transparente é a Hidroblue UV (Solótica). (Figura 17).

Figura 17 - Lentes de contato filtrantes e transparentes

À esquerda, são observadas as lentes de contato filtrantes com a região íridica pintada e a região pupilar transparente. À direita, observam-se as lentes de contato inteiramente transparentes.

As lentes de contato filtrantes apresentam coloração escura na região íridica e transparente na região pupilar. São muito semelhantes às lentes de contato coloridas; no entanto, a região colorida é pintada de forma bem escura, diminuindo a transmissão de luz na área tingida. Estas apresentam orifício pupilar transparente com diâmetro de 5 mm.

A avaliação da adaptação da lente de contato foi realizada à lâmpada de fenda, com mobilidade, centralização, estabilidade e conforto adequados. Foram aguardados 15 minutos após a colocação das lentes de contato para iniciar os testes. Após a utilização, foi feita limpeza das lentes com solução desinfetante e fricção.

2.5.2 Teste de sensibilidade ao contraste

No teste de sensibilidade ao contraste, foram testadas as seguintes frequências espaciais 0,3; 0,6; 1,0; 2,0; 4,0 ciclos por grau de ângulo visual (cpg), de forma aleatória. Quanto maior a frequência espacial menores serão as separações entre as faixas escuras e claras. Em indivíduos normais observa-se a pior da sensibilidade ao contraste nas frequências muito baixas e muito altas, a melhor sensibilidade está nas frequências em torno de 1 cpg.

Os pacientes foram posicionados sentados a 2 metros de distância da tela do computador, onde são apresentadas duas imagens simultaneamente, cada uma em diferentes níveis de contraste para uma mesma e determinada frequência espacial. O paciente informa por meio de um dispositivo de resposta qual delas ele distingue com maior contraste, a imagem da direita ou da esquerda. A cada resposta correta, o programa aproxima os contrastes entre as diferentes imagens até que o indivíduo não consiga distinguir a diferença entre elas. A cada erro, por sua vez, o contraste entre as imagens é aumentado, até que o indivíduo consiga distinguir as imagens. O teste é programado, conforme o

método psicofísico de escada e prossegue até um número de cinco reversões entre acertos e erros. O limiar de contraste é considerado o valor médio de contraste nestas reversões. Os dados são expressos em sensibilidade ao contraste, que é o inverso do valor de contraste limiar. Algumas raras medidas foram consideradas extremamente fora do padrão individual e foram excluídas do estudo.

Os testes com as lentes de contato foram realizados em duas diferentes situações de iluminação. Na penumbra, com a tela do computador como a única fonte de iluminação, para simular um ambiente de pouca luz. No ofuscamento, para simular um ambiente bem iluminado. O ofuscamento foi produzido por iluminação artificial por meio de 16 lâmpadas de LED. A luminância na região onde se encontrava o paciente era de $329,5 \text{ cd/m}^2$. O paciente era posicionado no centro de uma estrutura de madeira com um controle nas mãos, para que pudesse responder aos testes. Esta estrutura de madeira possuía uma janela de 30 cm por 30 cm no eixo visual por onde se via a tela do computador. Em qualquer ponto desta estrutura de madeira, a luminância era a mesma, para que a posição do paciente não influenciasse a quantidade de luz existente (Figura 18).

Figura 18 - Representação da caixa de madeira desenvolvida para o teste de ofuscamento, utilizada no teste de sensibilidade ao contraste. Por Balazs Vince Nagy

A escolha da ordem para o uso das lentes de contato foi aleatória e sem que o indivíduo ou o examinador tivessem conhecimento de qual lente estava sendo testada. Um examinador adaptou a lente de contato, filtrante ou transparente, sem que o indivíduo testado tivesse conhecimento da lente

adaptada. O indivíduo então foi encaminhado para outra sala, onde um segundo examinador realizou o teste de sensibilidade ao contraste sem saber qual lente o indivíduo estava utilizando.

Os pacientes realizaram os seguintes testes, em ordem aleatória:

- em todas as frequências espaciais citadas, utilizando a lente filtrante, na penumbra;
- em todas as frequências espaciais citadas, utilizando a lente filtrante, sob ofuscamento;
- em todas as frequências espaciais citadas, utilizando a lente transparente, na penumbra; e
- em todas as frequências espaciais citadas, utilizando a lente transparente, sob ofuscamento.

A cada mudança da luminosidade ambiente foi respeitado um intervalo de 15 minutos, para adaptação ao claro (ofuscamento) e à penumbra. Cada paciente levou, aproximadamente, 2 horas para concluir todos os testes.

2.6 PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo

2.6.1 *Cambridge Colour Test (CCT)*

Nesta parte do estudo, foram avaliados 24 indivíduos com albinismo. O grupo-controle composto por pacientes sem alterações oftalmológicas e visão de cores preservada foi composto por 81 indivíduos.

A versão 2.0 do Cambridge Colour Test (CRS™, Kent, UK) foi utilizada, que é composto pelos seguintes equipamentos: microcomputador (Dell Dimension XTC), com placa gráfica VSG 2/5 (Cambridge Research Instruments, Rochester, UK), com estímulos apresentados em monitores de alta resolução (Sony FD Trinitron, Modelo GDM-F500T9 e Sony G420 Triniton, Multiscan).

A sala onde foi realizado o exame estava na penumbra e a única fonte de luz era a tela do computador. Os indivíduos testados utilizaram a correção óptica atualizada (óculos, com lentes sem filtros) se necessários, juntamente com as lentes de contato. Foram testados os dois olhos simultaneamente. Eles deveriam apresentar a acuidade visual mínima de 20/200 com correção em ambos os olhos para a realização do exame. Os indivíduos incapazes de reconhecer o "C" de Landolt no exame à distância de 2,92 m foram excluídos.

A modalidade escolhida no programa para a avaliação do limiar de discriminação de cor foi o teste Trivector. Para a execução do mesmo, o indivíduo foi posicionado a 2,92 m de distância do monitor em uma sala escura.

Durante o teste, a cromaticidade do fundo permanece constante, enquanto a cromaticidade do alvo varia ao longo de diferentes vetores no diagrama da CIE 1976. A orientação do "C" é alterada aleatoriamente, apresentando quatro orientações possíveis (superior, inferior, esquerda ou direita), sendo o estímulo apresentado por 3 segundos. Os participantes são instruídos a identificar a posição do alvo, pressionando o botão correspondente, em um dispositivo de resposta. A cada resposta correta, há diminuição da distância cromática entre o alvo e o fundo ao longo do vetor testado, tornando-os cada vez mais semelhantes entre si. Por sua vez, a cada erro, a cromaticidade

do alvo é afastada em relação à do fundo, tornando-os mais distintos entre si. O teste é programado, conforme o método psicofísico de escada e prossegue até um número determinado de reversões entre acertos e erros, considerando-se o limiar de discriminação em determinado eixo cromático o valor médio de cromaticidade do alvo nessas reversões. Quanto maior a distância entre essa cromaticidade e a do fundo, pior será a capacidade de discriminar as cores do sujeito testado (Lima et al., 2011; Gualtieri et al., 2013; Farias, 2015).

O protocolo Trivector executa a determinação de limiar para três linhas de confusão simultaneamente, alternando-as de modo aleatório. São escolhidas correspondendo aos eixos de confusão Protan, Deutan e Tritan, com regras de acerto e erro 1:1, 10 reversões e estimativa de limiar baseada na média das últimas cinco reversões.

Conforme o Manual do Teste (Mollon & Regan, 2000), os limiares normais para o Trivector em unidades vetoriais $u'v' \cdot 10^3$ no espaço de cor da CIE 1976, são 100 $u'v' \cdot 10^3$ (Protan), 100 $u'v' \cdot 10^3$ (Deutan) e 150 $u'v' \cdot 10^3$ (Tritan). No entanto, para a pesquisa foram utilizados os limiares do grupo-controle deste estudo, que variam de acordo com a faixa etária e são apresentados nos resultados.

2.6.2 Teste de Pranchas de Ishihara

Este teste foi utilizado para auxiliar na classificação do fenótipo da visão de cores dos sujeitos da amostra. O teste de figuras pseudoisocromáticas de Ishihara foi realizado por meio do livro *"Ishihara's Tests for Colour Deficiency"*,

com 24 figuras (Ishihara, 1997). Foram utilizadas as 24 figuras contidas no livro. A sala onde o exame foi realizado apresentava iluminação elétrica, composta de quatro lâmpadas fluorescentes (Cool White F032W/640 Osram).

As figuras foram posicionadas a uma distância de 75 cm, com a superfície da figura em ângulo correto com a linha de visão do indivíduo. Este deveria reconhecer o número apresentado na figura exposta em até 3 segundos após o início de sua observação. Caso não houvesse identificação do número da figura neste tempo a figura seria considerada como não reconhecida.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os testes estatísticos tiveram o nível de significância adotado de 95%, correspondente a um valor de $p < 0,05$. O programa utilizado para análise estatística foi o SPSS versão 20.0.

PARTE 1: Análise de características morfológicas associadas ao albinismo

A primeira análise realizada foi uma correlação das diferentes variáveis, acuidade visual em logMAR, grau de transparência da íris, grau de transparência do epitélio pigmentado da retina e espessura macular, tomando os olhos como unidade amostral. O teste estatístico de p de Pearson foi usado com significância estatística de 5%.

Para avaliar o efeito das classificações do grau de transparência da íris (GTI) e o grau de transparência da retina (GTR) sobre a variável acuidade visual em logMAR (AV logMAR), foram consideradas as duas primeiras, como fatores e a última como variável dependente em um modelo linear. Também foi incluído o efeito de interação entre GTI e GTR. Como cada indivíduo apresenta dois olhos, para controlar a variância intraindivíduo, optou-se por um modelo de equações de estimação, tendo a pessoa como indivíduo e seus olhos como medida repetida, com matriz de estrutura de covariância não estruturada. A escolha da matriz de covariância foi feita por ter apresentado o menor QIC entre as estruturas testadas.

PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste

Uma análise das distribuições apontou que algumas das variáveis apresentavam dados extremos (*outliers*) e quase nenhuma delas mostrou-se, aproximadamente, normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ou pela inspeção gráfica. Por essas razões, para não se reduzir ainda mais a amostra nem comprometer a validade dos resultados, preferiu-se seguir com técnicas não paramétricas de ordem e utilizou-se o teste de Wilcoxon para as comparações duas a duas.

PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo

Para investigar uma possível influência do grupo sobre a visão de cores, foi utilizado um modelo multivariado (MANCOVA), com a combinação das três medidas de visão de cores (protan, deutan e tritan) como medidas dependentes, o grupo como fator e a idade dos participantes como covariável (contínua), já que ela costuma ter influência sobre a visão de cores. Quando adequado, seguiu-se com as análises univariadas das três medidas de interesse.

Como os tamanhos dos dois grupos eram muito diferentes, foram utilizadas as estimativas obtidas pelo Pillai's trace, mais conservadoras e mais

robustas para amostras desiguais. Além disso, depois do teste foi realizada uma nova análise, selecionando aleatoriamente os participantes do controle para se obter grupos de tamanhos iguais, com o objetivo de verificar a adequação dos resultados.

Uma análise também foi realizada sorteando 24 indivíduos do grupo controle e comparando-os com os 24 albinos para confirmação dos resultados.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 PARTE 1: Análise das características morfológicas associadas ao albinismo

Um total de 241 olhos de pacientes com albinismo foram analisados. Dentre estes, 232 olhos foram analisados na correlação acuidade visual e transparência da íris, 214 olhos na correlação acuidade visual e transparência da retina e 39 olhos na correlação acuidade visual e espessura da região macular. Os mesmos indivíduos participaram de um ou mais grupos.

Idade média de 31,18 anos, variando entre 6 e 86 anos, desvio-padrão 17,37. A distribuição quanto ao sexo foi 73 mulheres e 48 homens.

A acuidade visual média foi 0,73 logMAR (aproximadamente, 20/100 na tabela de Snellen), variando de 0 a 1,3 logMAR (20/20 a 20/400 na tabela de Snellen) e desvio-padrão de 0,27 logMAR, a moda foi 0,7 logMAR (20/100 Snellen).

A transparência da íris foi assim classificada: 28 olhos classificados como grau 1, 46 olhos classificados como grau 2, 78 olhos classificados como grau 3 e 80 olhos classificados como grau 4.

A transparência da retina foi assim classificada: oito olhos foram classificados como grau 1, 54 olhos classificados como grau 2, 88 olhos classificados como grau 3 e 64 olhos classificados como grau 4.

A correlação entre acuidade visual e grau de transparência da íris foi + 0,569, estatisticamente significante, com $p < 0,001$. A correlação entre acuidade

visual e grau de transparência do epitélio pigmentado da retina foi + 0,531, estatisticamente significativa, com $p < 0,001$. A correlação entre o grau de transparência da íris e o grau de transparência da retina foi + 0,627, estatisticamente significativa, com $p < 0,001$. No entanto, não houve correlação entre a espessura da mácula e nenhuma das outras variáveis, conforme os dados da Tabela 4.

Tabela 4 - Correlações entre o GTI, o GTR, espessura macular e acuidade visual em logMAR e suas significâncias.

Correlações		AV	IRIS (GTI)	RETINA (GTR)	OCT	
p de Pearson		Coeficiente de correlação	1			
	AV	Significância (bicaudal)				
		N	241			
	IRIS (GTI)	Coeficiente de correlação	,569**	1		
		Significância (bicaudal)	<0,001			
		N	231	232		
	RETINA (GTR)	Coeficiente de correlação	,531**	,627**	1	
		Significância (bicaudal)	<0,001	<0,001		
		N	213	204	214	
	Espessura Macular	Coeficiente de correlação	0,264	0,14	0,126	1
		Significância (bicaudal)	0,105	0,397	0,458	
		N	39	39	37	39

** Correlação é significativa no nível de 0,01 (bicaudal)

GTI = Grau de transparência da íris; GTR= Grau de transparência da retina; OCT = tomografia de coerência óptica (mede a espessura macular).

Observou-se que olhos com íris mais pigmentadas, grau 1, apresentaram acuidade visual média estimada de 0,25 logMAR, desvio padrão (DP) = 0,05 e intervalo de confiança (IC) a 95% entre 0,16 e 0,34 logMAR; olhos com íris grau 2 apresentaram média estimada de acuidade visual de 0,63 logMAR, DP=0,03 e IC entre 0,56 e 0,70 logMAR; íris com transiluminação grau 3 apresentaram média estimada de acuidade visual de 0,81 logMAR, DP=0,03 e IC entre 0,74 e

0,88 logMAR. Olhos com íris menos pigmentadas, grau 4 de transiluminação, tiveram média de acuidade visual de 0,80 logMAR, DP=0,06 e IC entre 0,69 e 0,91. Desta forma, foi demonstrada uma correlação entre a diminuição progressiva na acuidade visual ou aumento nos valores de logMAR, e o aumento do grau de transiluminação irídica. Observa-se também que o intervalo de confiança entre os graus 3 e 4 sobrepõe-se a uma porcentagem maior de 25%, portanto, são considerados graus semelhantes em relação à acuidade visual.

Em relação à transparência do epitélio pigmentado da retina, as retinas grau 1 apresentaram acuidade visual média estimada de 0,15 logMAR, desvio-padrão (DP) = 0,05 e intervalo de confiança (IC) a 95% entre 0,06 e 0,24 logMAR; olhos com retina grau 2 apresentaram média estimada de acuidade visual de 0,61 logMAR, DP=0,06 e IC entre 0,50 e 0,72 logMAR; retina com transiluminação grau 3 apresentaram média estimada de acuidade visual de 0,59, DP=0,02 e IC entre 0,56 e 0,62 logMAR. Olhos com retina menos pigmentadas, grau 4 de transiluminação, tiveram média de acuidade visual de 0,83 logMAR, DP=0,03 e IC entre 0,78 e 0,89 logMAR. Desta forma, foi demonstrada uma correlação entre o aumento progressivo na acuidade visual em logMAR e o aumento do grau de transiluminação retiniana. Observa-se que os graus 2 e 3 de retina foram considerados semelhantes em relação à acuidade visual (Tabela 5).

Tabela 5 - Avaliação do GTI e o GTR, médias de acuidade visual e intervalo de confiança

IRIS (GTI)	Média AV logMAR	Erro padrão	IC (95%)	
			Inf.	Sup.
1	0,25	0,05	0,16	0,34
2	0,63	0,03	0,56	0,70
3	0,81	0,03	0,74	0,88
4	0,80	0,06	0,69	0,91

RETINA (GTR)	Média AV logMAR	Erro padrão	IC (95%)	
			Inf.	Sup.
1	0,15	0,05	0,06	0,24
2	0,61	0,06	0,50	0,72
3	0,59	0,02	0,56	0,62
4	0,83	0,03	0,78	0,89

GTI = Grau de transparência da íris; GTR= Grau de transparência da retina; Média AV logMAR = Média estimada da acuidade visual em LogMAR; IC = Intervalo de confiança; Inf. = Inferior; Sup. = Superior

Observando-se a relação entre grau de transparência da íris e o grau de transparência da retina, conforme os dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Relação entre o GTI e o GTR, em número de indivíduos.

GTI	GTR			
	1	2	3	4
1	7	13	2	0
2	0	20	20	4
3	0	15	45	16
4	0	5	19	38

GRI = grau de transparência da íris; GTR = grau de transparência da retina

Foram 204 olhos analisados, observou-se que indivíduos que apresentaram GTI 3 e 4, com GTR 3 e 4 concentraram 118 olhos (57,84%) da amostra, o que indica que a maioria apresenta pouca pigmentação das estruturas oculares. Já os indivíduos que apresentaram GTI 1 e 2, com GTR 3 e 4 concentraram 40 olhos (19,60%) da amostra.

Os resultados parecem indicar um efeito aditivo das variáveis GTI e GTR, já que em ambas há um aumento do valor da acuidade visual com o aumento da classificação e os valores médios são parecidos em níveis iguais das diferentes variáveis. Isso também é indicado pelas médias estimadas crescentes nos diferentes níveis, conforme os dados da Tabela 7.

Tabela 7 - Efeito aditivo entre o GTI e o GTR em relação a acuidade visual média.

GTI	GTR	Média Estimada de AV	Erro padrão	IC (95%)	
				Inf.	Sup.
1	1	0,15	0,05	0,06	0,24
	2	0,44	0,12	0,20	0,68
	3*	0,15	0,00	0,15	0,15
	4	-	-	-	-
2	1	-	-	-	-
	2	0,58	0,07	0,43	0,72
	3	0,61	0,03	0,56	0,66
	4	0,70	0,07	0,56	0,84
3	1	-	-	-	-
	2	0,70	0,09	0,53	0,87
	3	0,80	0,03	0,74	0,86
	4	0,93	0,04	0,85	1,00
4	1	0,53	0,27	0,01	1,04
	2	0,73	0,14	0,45	1,01
	3	0,79	0,05	0,69	0,88
	4	0,88	0,04	0,80	0,95

*aqui é o valor de apenas um indivíduo, por isso, o erro 0.

GRI = grau de transparência da íris; GTR = grau de transparência da retina; Inf = inferior; Sup = superior, AV = acuidade visual.

O estudo da correlação entre a espessura da mácula ao exame de OCT e a acuidade visual em logMAR teve a participação de 30 indivíduos, com 51 olhos estudados.

A espessura macular média foi 278,74 μm , com desvio padrão de 41,20 μm , variando entre 210 e 456 μm . Com relação à espessura retínica na área macular, neste estudo não se observou correlação estatisticamente significativa entre a espessura e acuidade visual ($p = 0,132$) (Figura 19). Também não foi encontrada correlação estatisticamente significativa na comparação entre espessura macular, grau de transparência da íris e da retina.

Figura 19 - Relação entre a acuidade visual em logMAR e a espessura macular. Distribuição aleatória dos pontos que representam a acuidade visual e a espessura macular, não mostrando correlação entre estas variáveis.

4.2 RESULTADO PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste

Os testes foram realizados em 15 pacientes albinos, nove do sexo masculino e seis do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi $35,8 \pm 11,83$ anos, e a faixa de variação etária foi entre 21 e 53 anos.

Para cada frequência espacial, foram descritos média da sensibilidade ao contraste, desvio-padrão, mediana, valor mínimo, valor máximo de limiar de contraste e valor de P. Estes valores foram definidos para cada situação: ambiente de penumbra ou escuro, com lente transparente e filtrante e ambiente de ofuscamento ou claro, também com lente transparente e lente filtrante.

No intuito de comparar o desempenho das lentes filtrantes em relação às lentes transparentes nas duas situações de iluminação (claro e escuro), o teste estatístico de ordem, não paramétrico, Wilcoxon foi realizado. Este avalia a diferença de desempenho no teste de contraste, utilizando-se as diferentes lentes. A vantagem deste método estatístico é que ele leva em conta as médias de melhora no teste de contraste e não as médias absolutas. O teste não considera o desvio-padrão, que foi alto neste estudo, portanto o viés causado pelo alto desvio-padrão neste tipo de teste é reduzido. A desvantagem é que não conseguimos quantificar a melhora, mas avaliamos se houve melhora e se ela foi significativa.

4.2.1 Ambiente escuro ou penumbra

Observa-se que, nas médias da função de sensibilidade ao contraste (FSC), a lente de contato filtrante apresentou melhor desempenho em todas as frequências espaciais, embora em nenhuma a diferença tenha sido significativa.

Em todas as frequências espaciais, o valor de p foi maior que 5% e a frequência espacial de 0,3 cpg foi a única que obteve valor de P perto de 5% (0,053). Nas demais frequências espaciais, foram obtidos valores acima de 0,500, o que indica ausência de significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação do limiar de contraste entre as lentes de contato filtrantes e transparentes nas diferentes frequências espaciais, no ambiente escuro ou penumbra

Limiar de contraste na penumbra								
Frequência	Lente	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	FSC	Valor p
0,3 cpg	Filtrante	3,66	1,84	3,23	1,16	7,47	27,13	0,053
	Transparente	6,12	6,10	4,04	1,32	22,98	15,11	
0,6 cpg	Filtrante	1,78	0,62	1,74	0,74	2,80	55,92	0,670
	Transparente	5,23	8,59	1,62	0,69	29,45	19,43	
1,0 cpg	Filtrante	2,87	3,70	1,79	0,77	15,85	34,21	0,820
	Transparente	7,03	14,43	1,33	0,62	54,53	13,43	
2,0 cpg	Filtrante	10,62	21,64	4,61	0,91	87,26	9,31	0,73
	Transparente	12,65	19,91	4,15	0,73	65,14	4,17	
4,0 cpg	Filtrante	28,60	35,39	11,94	1,17	95,00	3,48	0,510
	Transparente	30,46	34,83	11,63	0,68	95,00	3,26	

Ao analisar os valores de cada indivíduo, para a frequência espacial 0,3 cpg, tivemos 12 participantes com valores maiores (pior desempenho) para lente transparente do que para a lente filtrante, mas, nas demais frequências os valores ficaram bastante balanceados, indicando uma distribuição aleatória.

Observa-se que, nas médias da FSC, a lente de contato filtrante apresentou melhor desempenho em todas as frequências, embora a diferença não tenha sido significativa em nenhuma frequência (Figura 20).

Figura 20 - Comparação das médias da função de sensibilidade ao contraste entre as lentes filtrante e transparente no ambiente escuro ou penumbra

FSC = função de sensibilidade ao contraste ; LC = lente de contato; cpg = ciclos por grau. A diferença não significativa em nenhuma frequência de contraste.

4.2.2 Ambiente claro ou ofuscamento

Em todas as frequências espaciais testadas, a média da sensibilidade ao contraste foi melhor com a lente filtrante do que com a transparente. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa nas frequências espaciais de 0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg. Mas, não foram significantes nas frequências espaciais 2,0 cpg e 4,0 cpg, embora nestas os valores de P tenham ficado entre 5% e 10% (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação do limiar de contraste entre as lentes de contato filtrantes e transparentes nas diferentes frequências espaciais de contraste, no ambiente claro ou ofuscamento

Limiar de contraste no ofuscamento								
Frequência	Lente	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	FSC	Valor p
0,3 cpg	Filtrante	5,88	2,45	5,48	1,76	11,46	17,93	0,012
	Transparente	10,65	9,36	7,55	2,73	33,05	9,62	
0,6 cpg	Filtrante	3,78	1,47	4,01	1,51	5,94	26,29	0,006
	Transparente	8,79	9,13	5,48	1,90	37,78	10,90	
1,0 cpg	Filtrante	6,59	7,81	4,93	1,57	33,44	15,67	0,005
	Transparente	14,01	23,98	5,69	2,51	95,00	7,04	
2,0 cpg	Filtrante	21,76	27,86	15,43	1,41	95,00	4,79	0,096
	Transparente	24,93	29,23	15,11	2,34	95,00	4,06	
4,0 cpg	Filtrante	39,01	31,93	38,48	1,17	92,75	2,57	0,088
	Transparente	46,45	32,15	43,88	2,83	95,00	2,07	

Observa-se que, nas médias da FSC, a lente de contato filtrante apresentou melhor desempenho em todas as frequências espaciais. A diferença foi significativa nas frequências espaciais 0,3 cp/g, 0,6 cp/g e 1,0 cp/g (Figura 21).

Figura 21 - Comparação das médias da função de sensibilidade ao contraste entre as lentes filtrante e transparente no ambiente claro ou ofuscamento
FSC = função de sensibilidade ao contraste ; LC = lente de contato; cp/g = ciclos por grau.

Quando comparamos os dados de forma individual, notamos que nas três primeiras frequências espaciais, 12 indivíduos tiveram valores menores (melhor desempenho) com a lente de contato filtrante do que com a lente de contato transparente. Este número cai para 11 indivíduos nas frequências

espaciais 2 cpg e 4 cpg. É curioso também notar que a variabilidade entre indivíduos foi bem menor com a lente filtrante (ver desvios-padrão), isso pode indicar uma homogeneização das condições entre os diferentes participantes.

Os pacientes demonstraram pior sensibilidade ao contraste (valores maiores de média) sob ofuscamento que, na penumbra, tanto com lentes filtrantes como com as transparentes.

Embora a média das funções de sensibilidade ao contraste seja melhor com o uso das lentes filtrantes nas frequências 0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg, quando analisamos os resultados individualmente, podemos perceber que há indivíduos que não se beneficiam das lentes filtrantes, enquanto outros apresentam melhora nítida (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Resultados individuais do teste de sensibilidade ao contraste, comparando lentes de contato filtrantes e transparentes no ambiente escuro

Indivíduos	Ambiente Escuro									
	0,3 cpg	0,3 cpg	0,6 cpg	0,6 cpg	1,0 cpg	1,0 cpg	2,0 cpg	2,0 cpg	4,0 cpg	4,0 cpg
	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T
1	2,7	3,51	1,46	0,85	1,7	1,72	8,06	6,07	25,62	11,81
2	1,91	2,11	1,88	1,36	4,23	0,62	1,46	170	2,67	0,68
3	2,84	4,02	0,74	0,69	1,02	0,74	2,19	2,63	12,45	12,71
4	1,22	1,51	1,41	0,89	1,52	1,18	12,07	12,72	32,22	47,07
5	1,2	3,99	1,71	1,53	3,31	1,45	3,15	4,51	18,83	35,77
6	3,31	4,48	2,69	4,34	15,71	54,09	89,81	65,29	94,78	87,39
7	4,56	3,05	1,35	1,18	0,91	0,88	4,46	1,25	9,57	4,01
8	4,08	24,41	2,39	32,11	3,5	24,46	16,26	48,45	94,2	95
9	4,05	3,26	2,57	1,51	2,2	1,96	6,2	9,58	94,78	96
10	3,23	3,15	1,29	1,54	0,82	1,81	0,96	1,96	1,72	6,25
11	6,64	23,45	1,68	21,72	1,36	17,9	1,18	27,36	1,94	27,83
12	3,52	4,85	2,57	2,14	2,86	1,35	6,52	4,09	12,03	13,6
13	7,79	8,4	2,28	3,11	2,26	1,29	5,13	3,18	25,78	5,9
14	2,69	5,08	1	2,45	0,88	1	2,7	0,98	2,65	5,31
15	5,53	3,96	1,8	1,77	1,56	1,16	0,95	0,96	1,19	10,08

LC F = lente de contato filtrante, LC T = lente de contato transparente, cpg = ciclos por grau.

Tabela 11 - Resultados individuais do teste de sensibilidade ao contraste comparando lentes de contato filtrantes e transparentes no ambiente claro

Indivíduos	Ambiente Claro									
	0,3 cpg	0,3 cpg	0,6 cpg	0,6 cpg	1,0 cpg	1,0 cpg	2,0 cpg	2,0 cpg	4,0 cpg	4,0 cpg
	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T	LC F	LC T
1	5,3	5,57	2,81	4,51	5,36	6,37	15,86	12,31	40,93	53,78
2	5,31	7,16	3,06	4,37	2,91	5	1,71	2,68	5,55	3,03
3	2,83	4,56	5,17	5,51	4,86	8,89	16,17	24,05	43,1	69,44
4	1,75	2,85	2,82	2,09	3,68	3,68	30,31	23,69	53,04	86,08
5	6,74	12,56	4,87	7,75	5,87	13,78	9,55	20,53	41	88,73
6	4,96	7,12	5,21	14,83	31,53	38,39	90,26	88,55	59,92	92,81
7	3,87	5,15	2,28	4,05	3,77	2,45	2,75	4,5	13,3	13,14
8	5,63	32,61	5,94	46,66	11,45	96	78,85	94,2	94,2	94,78
9	4,33	8,57	4,12	5,62	5,78	10,03	19,96	30,86	86,08	45,59
10	5,15	4,56	2,78	3,06	2,46	3,31	4,36	8,63	9,47	14,39
11	6,24	32,47	1,48	17,43	1,56	3,63	1,41	15,11	1,21	13,35
12	8,91	9,05	4,88	7,01	5,26	5,91	9,32	19,27	17,87	32,41
13	11,73	8,73	5,84	4,88	6,47	5,64	24,47	9,19	90,65	26,5
14	3,68	7,4	1,97	6,52	2,32	5,98	4,93	10,4	12,02	66,65
15	7,19	7,55	3,82	3,31	2,44	3,75	2,85	5,18	13,18	21,88

LC F = lente de contato filtrante, LC T = lente de contato transparente, cpg = ciclos por grau.

Ao comparar a sensibilidade ao contraste, utilizando-se o mesmo tipo de lente de contato, em ambientes claros e escuros, observa-se que, no escuro, a sensibilidade é melhor em relação aos ambientes claros (Figuras 23 e 24).

Figura 22 - Função de sensibilidade ao contraste das lentes de contato filtrantes comparadas entre os ambientes claro e escuro

FSC = função de sensibilidade ao contraste; LC = lente de contato; cpg = ciclos por grau.

Figura 23 - Função de sensibilidade ao contraste das lentes de contato transparentes comparadas entre os ambientes claro e escuro

FSC = função de sensibilidade ao contraste; LC = lente de contato; cpg = ciclos por grau.

4.3 RESULTADO PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo

A visão de cores foi avaliada em 27 indivíduos albinos com idade média de 36,48 anos (DP=11,43). O exame de Pranchas de Ishihara não mostrou alteração em nenhum dos indivíduos albinos.

No Cambridge Colour Test, observou-se que três indivíduos da amostra apresentaram resultados muito distantes da normalidade nos três eixos visuais. Estes pacientes foram excluídos da amostra, uma vez que se considerou o defeito difuso apresentado secundário à baixa acuidade visual, provavelmente, estes pacientes não tenham conseguido fazer o teste de CCT por não enxergarem o “C” de Landolt.

O grupo controle analisado foi composto de 81 indivíduos sem alterações oftalmológicas e nem de visão de cores. Foram calculados os limites de tolerância para cada eixo de cores, nos quatro grupos etários específicos (14 a 30 anos; 31 a 45 anos; 46 a 60 anos e mais de 61 anos). O cálculo do limite de tolerância foi obtido pelo intervalo de dois desvios-padrão para mais e para menos, em relação à média. As medidas que se encontram dentro do intervalo mencionado dos limites de tolerância são consideradas normais à idade no grupo controle estudado. Os intervalos de confiança obtidos estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores dos limiares de discriminação de cromaticidade por faixas etárias (limite de tolerância) do grupo controle

	Protan		Deutan		Tritan	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
14 a 30 anos	15,6	70,4	15,1	69,5	32,3	92,5
31 a 45 anos	38,3	68,6	21,6	89,8	25,0	152,3
46 a 60 anos	29,5	98,2	31,5	101,6	37,5	191,3
acima de 61 anos	20,2	111,3	28,8	103,3	27,1	171,9
Todo grupo controle (sem discriminação por idade)	17,4	86,8	15,2	90,7	13,0	155,5

Comparado com os controles, o grupo de albinos apresentou alterações de visão de cores: quatro indivíduos (16,66%) foram diagnosticados com alteração no eixo Protan, um indivíduo com alteração nos eixos protan e deutan simultaneamente (4,16%) e dois indivíduos com alteração difusa nos três eixos de cores simultaneamente (8,33%). Em 17 indivíduos (70,83%), a visão de cores estava dentro dos limites estabelecidos pelo desempenho dos controles (Tabela 13).

Tabela 13 - Tabela com demonstração dos resultados do CCT, com visão binocular de indivíduos com albinismo

Paciente	Idade	AV c/c OD	AV c/c OE	Protan	Deutan	Tritan	Diagnóstico	Pranchas
1	15	20/150	20/150	84	88	96	DD	N
2	16	20/100	20/150	67	56	54	N	N
3	22	20/100	20/100	54	45	51	N	N
4	25	20/40	20/80	76	82	68	PD	N
5	28	20/150	20/100	93	133	118	DD	N
6	28	20/100	20/100	52	51	34	N	N
7	30	20/100	20/60	29	46	39	N	N
8	30	20/150	20/150	33	39	71	N	N
9	31	20/100	20/200	113	84	61	P	N
10	31	20/150	20/100	36	36	42	N	N
11	32	20/100	20/150	26	42	79	N	N
12	32	20/100	20/100	39	47	52	N	N
13	32	20/60	20/20	57	39	113	N	N
14	33	20/100	20/40	100	57	64	P	N
15	37	20/150	20/150	45	52	65	N	N
16	39	20/200	20/60	51	62	47	N	N
17	42	20/150	20/150	59	40	66	N	N
18	42	20/100	20/100	51	76	43	N	N
19	43	20/100	20/60	59	46	94	N	N
20	43	20/60	20/60	50	72	104	N	N
21	44	20/50	20/60	70	79	79	P	N
22	45	20/60	20/60	46	72	90	N	N
23	49	20/100	20/100	78	78	71	N	N
24	61	20/100	20/200	137	65	171	P	N
25	57,0	20/200	20/400	247	391	385	Excluído	Excluído
26	34,1	20/200	20/200	157	1100	1100	Excluído	Excluído
27	41,5	20/200	20/200	718	773	528	Excluído	Excluído

OD: olho direito; OE: olho esquerdo; AV c/c: acuidade visual com correção (tabela de Snellen); N: normal ;
P: protanomalia; DF: defeito difuso; PD: defeito protan/deutan

A análise dos dados indicou efeitos, tanto da idade ($F_{(3,102)}=24,330$ e $p<0,001$) como do grupo ($F_{(3,102)}=5,007$ e $p=0,003$). Os etas parciais quadrados indicaram que a idade explica cerca de 41,7% da variância multivariada e o grupo 12,8%. Com estes resultados, seguiu-se para as análises univariadas.

As análises univariadas confirmaram que a idade tem influência sobre as três medidas de visão de cores ($p<0,001$ para os três eixos de cromaticidade) e tem maior influência sobre o Tritan. Para as idades, as estimativas foram: Protan: $F_{(1,104)}=27,340$ e eta parcial quadrado 20,8%; Deutan: $F_{(1,104)}=32,997$ e 24,1% e Tritan: $F_{(1,104)}= 63,253$ e 37,8%. Quando tomadas as estimativas do teste, cada ano de idade acrescenta em média 0,6 pontos no Protan (IC: 0,37-0,83), 0,6 no Deutan (IC: 0,39 – 0,79) e 1,4 pontos no Tritan (IC: 1,06-1,76), desconsiderando-se o fator grupo (albino ou controle).

O grupo (albinismo) também foi significativo para o Protan ($F_{(1,104)}=5,486$, $p=0,021$ e eta: 5%) e para o Deutan ($F_{(1,104)}=5,856$, $p=0,017$ e eta=5,3%), mas não para o Tritan ($F_{(1,104)}=1,578$, $p=0,212$ e eta=1,5%)

No intuito de comparar grupos com o mesmo número de indivíduos, foi realizada uma análise em que 24 indivíduos do grupo controle foram sorteados e comparados com o grupo de 24 albinos analisados acima. As análises multivariadas resultaram em estimativas semelhantes, com efeito de idade e grupo sobre a visão de cores, quando foi considerado o nível de significância de 5%. Já na análise univariada, apenas a idade mostrou-se significativa a 5%, e ao grupo, os valores de p mantiveram-se acima de 0,05 (protan $p=0,079$, deutan $p=0,184$ e tritan $p=0,259$).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 PARTE 1: Análise de características morfológicas associadas ao albinismo

As variáveis acuidade visual em logMAR, grau de transparência da íris (GTI), grau transparência da retina (GTR) e espessura macular mostraram correlação positiva moderada entre as três primeiras variáveis, mas não houve correlação entre a espessura macular e nenhuma das outras variáveis.

É importante esclarecer que a acuidade visual expressa em logMAR é uma função logarítmica da acuidade visual decimal ou fracional de Snellen. Portanto, quanto maior a acuidade visual em logMAR pior será a visão do indivíduo.

A correlação entre acuidade visual e transparência da íris foi positiva (+0,569) e, estatisticamente, significativa ($p < 0,001$), o que indica que o aumento do grau de transparência da íris está associado a uma diminuição da acuidade visual ou a um aumento dos valores da acuidade visual em logMAR. Assim, podemos concluir que quanto maior for o grau de transparência da íris (menor a pigmentação da íris) pior será a acuidade visual.

O mesmo ocorreu na correlação entre a acuidade visual e o grau de transparência da retina. Houve correlação positiva (+0,531) e estatisticamente significativa ($p < 0,001$), o que indica que o aumento do grau de transparência

da retina está associado ao aumento da acuidade visual em logMAR, ou a uma pior visão. Podemos concluir que quanto maior for o grau de transparência da retina (pior a pigmentação do epitélio pigmentado da retina) pior será a acuidade visual.

Constatou-se uma correlação positiva (+0,627) e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os graus de transparência da íris e da retina. Pode-se inferir que quanto pior a pigmentação da íris pior será a pigmentação do epitélio pigmentado da retina. Esta foi a correlação mais forte (+ 0,627) encontrada dentre as variáveis estudadas.

No entanto, não foi observado um efeito de interação entre o grau de transparência da íris e da retina em relação à acuidade visual ($p=0,187$), portanto, eles são considerados fatores independentes. Conclui-se que a acuidade visual de um indivíduo com determinado grau de transparência da íris não seja, obrigatoriamente, influenciada pelo grau de transparência da retina, sendo a recíproca verdadeira.

Embora não tenha sido observada a interação acima descrita, os resultados indicam que os graus de transparência da íris e da retina apresentam um efeito aditivo dessas variáveis. Portanto, graus de transparência de íris associados a maiores graus de transparência de retina estão, provavelmente, relacionados a maiores acuidades visuais em logMAR (piores acuidades visuais). Se observarmos indivíduos com grau 2 da íris, associado ao grau 2 de retina, a média estimada da acuidade visual será de 0,58 logMAR. No entanto, indivíduos com o mesmo grau 2 da íris, mas, associado a graus maiores de retina, graus 3 e 4, as médias estimadas de acuidade visual serão gradativamente maiores 0,61

logMAR e 0,70 logMAR, respectivamente. Este resultado pode ser observado em toda a Tabela 7, o que mostra o efeito aditivo do grau de transparência da íris e da retina.

Observou-se que um indivíduo com de albinismo tem uma similaridade de pigmentação entre a íris e a retina. Foi frequente indivíduos com grau 3 da íris apresentarem graus de retina semelhantes, graus 2 e 3. No entanto, não foram observados pacientes com grau 4 de retina apresentarem graus de íris mais heterogêneos, como grau 1. O fato pode ser observado na Tabela 6: nesta tabela, também podemos observar a dominante concentração de indivíduos albinos com baixa pigmentação das estruturas oculares, 57,84% dos pacientes (118 indivíduos) estudados apresentaram associação entre graus 3 e 4 de GTI e GTR.

Os graus de pigmentação da íris e da retina estão relacionados à acuidade visual. Portanto, indivíduos albinos, que apresentam deficiências genéticas mais severas de produção de melanina, como os indivíduos OCA1 podem ter piores acuidades visuais se comparados com indivíduos que produzem maior quantidade de melanina como os OCA2. Estes dados permitem que seja realizada uma melhor orientação aos indivíduos albinos e aos pais de crianças albinas em relação à expectativa de visão desses pacientes. Ainda que haja a possibilidade de produção de melanina durante a vida (Scharermeyer & Heimann, 1999), a graduação da transparência das estruturas oculares nas crianças pode ser um parâmetro de estimativa aproximada de acuidade visual, uma vez que o aumento da pigmentação destas estruturas durante a vida ocorre de forma muito discreta. Estudos futuros analisando a evolução da acuidade

visual e o grau da transparência das estruturas oculares de crianças albinas durante a vida podem esclarecer melhor esse assunto.

No decorrer de nosso estudo, houve necessidade da elaboração de uma classificação mais criteriosa e abrangente dos graus de transparência da íris e transparência da retina. As classificações presentes na literatura não apresentavam descrição da localização anatômica das alterações de forma nítida, sendo adotados parâmetros, muitas vezes, subjetivos que podem levar a dificuldade de classificação. Atualmente, a classificação mais conhecida nos estudos sobre o assunto é a proposta por Summers e colaboradores (Summers et al., 1988). Nesta classificação, os graus de transparência da retina são agrupados em só três grupos e a classificação da íris em quatro grupos. A correlação entre estas duas classificações em associação ao grau de hipoplasia foveal e a acuidade visual foi observada (Seo et al., 2007). No entanto, este estudo teve a análise de apenas 13 olhos.

No intuito de melhorar a classificação dos albinos em graus com parâmetros mais bem definidos, foi proposta uma nova classificação em quatro graus distintos de transparência do epitélio pigmentado da íris e da retina. Deste modo, foi possível representar melhor a heterogeneidade da amostra estudada e, assim, evitar a classificação de graus de pigmentação muito heterogêneos em um mesmo grupo.

O estudo da relação do grau de transparência da íris e da retina com a acuidade visual em logMAR foi realizado, com a análise de 204 olhos, como observado na Tabela 5.

Os resultados mostraram que quanto maior o GTI e o GTR maior foi a média estimada da acuidade visual em logMAR. Ou seja, quanto pior a pigmentação pior foi a acuidade visual. No entanto, no GTI foi possível verificar que todos os graus diferenciam-se entre si, com exceção dos níveis 3 e 4 ($p=0,860$). Quanto ao GTR, houve sobreposição dos graus 2 e 3 ($p=0,666$). Este resultado mostra que, embora haja uma média estimada de acuidade visual diferente para cada grau de pigmentação, quanto ao GTI não há diferença na acuidade visual em logMAR entre os graus 3 e 4, como pode ser visto na sobreposição dos intervalos de confiança destes graus. O mesmo ocorre no GTR entre os graus 2 e 3.

Esta sobreposição de graus no GTI e o GTR nos leva a pensar na possibilidade dessa nova classificação ser definida em somente 3 graus diferentes de transparência em lugar de 4 graus, se considerada, exclusivamente, a acuidade visual. Os graus 3 e 4 na classificação da íris, podem ser reunidos em um único grau, e os graus 2 e 3 na classificação da retina em outro único grau. No entanto, a classificação em 4 graus permite a diferenciação anatômica de pigmentação dos indivíduos muito mais adequada. Portanto, decidimos manter a classificação em 4 graus, com a ressalva de que a acuidade visual em logMAR não apresenta diferença entre os graus citados anteriormente.

Uma característica da retina de albinos é a hipoplasia da mácula. No exame de OCT, há ausência ou diminuição acentuada da depressão foveal. Consequentemente, é esperado que, em albinos, a espessura retínica, na área macular, seja maior no polo posterior do que a de pessoas não albinas.

Izquierdo e col. demonstraram aumento da espessura da região da fóvea de albinos com mutações tipo OCA, em comparação com a população geral (Izquierdo et al., 2007). O espessamento da retina na área macular foi demonstrado como fator preditivo na acuidade visual em crianças por Seo e col. (Seo et al., 2011). Em contrapartida, no mesmo ano, Mohammad e col. não encontraram correlação entre espessura total da retina e a acuidade visual em pacientes albinos adultos (Mohammad et al., 2011).

Em nosso estudo, esta correlação não foi encontrada. Não foram observadas correlações entre a espessura macular e qualquer uma das demais variáveis (acuidade visual, grau de transparência da íris e da retina). Isso pode ter ocorrido em razão da mensuração de espessura da retina com aparelhos que, apesar da alta tecnologia e rapidez na captura dos dados, podem não apresentar dados fidedignos e reproduzíveis em razão do nistagmo de alta frequência e amplitude presente na maioria dos indivíduos com albinismo.

Houve uma grande quantidade de dados de baixa confiabilidade, como baixa qualidade da imagem ou não correspondência dos dados tomográficos com a região anatômica selecionada. Todos foram excluídos, contribuindo para a redução do número de albinos incluídos no estudo. Houve considerável dificuldade de captação de dados com confiabilidade maior que 80%, acreditando-se que estes dados sejam fidedignos. No entanto, pode ainda não ter sido o ideal para a mensuração de estruturas tão pequenas e finas, como a mácula.

Recomendamos que novos dados sejam coletados com aparelhos de tomografia de coerência óptica (OCT) de gerações mais avançadas, que

apresentem a função *Eye Tracker*. Esta função permite o acompanhamento dos movimentos oculares involuntários do paciente, medindo-se a mesma região anatômica de forma confiável e reproduzível, reduzindo a influência do nistagmo na captura das imagens de OCT. Esta tecnologia seria importante em um exame onde diferenças microscópicas de 20 micras podem influenciar muito na medição da espessura macular.

5.2 PARTE 2: Lentes de contato filtrantes e sensibilidade ao contraste

Nas situações de alta luminosidade (ofuscamento), as lentes de contato filtrantes melhoraram a percepção de contraste nas frequências espaciais 0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg. Nas frequências espaciais 2,0 cpg e 4,0 cpg, a diferença entre as lentes transparentes e filtrantes ficou acima de 5% e abaixo de 10%. Abadi e Pascal também comprovaram a melhora da percepção de contraste com as lentes filtrantes em quatro indivíduos albinos, utilizando lentes filtrantes e fontes de ofuscamentos diferentes (Abadi & Pascal, 1987). No entanto, as medidas de limiar de contraste foram realizadas manualmente e informadas pelo próprio examinado, ou seja, de forma subjetiva. O presente estudo examinou pela primeira vez o efeito do ofuscamento na função de sensibilidade ao contraste de forma quantitativa e controlada, seguindo procedimentos psicofísicos computadorizados rigorosos.

O ambiente de alta luminosidade criado neste experimento (329,5 cd/m²), simula situações habituais de boa iluminação, como um dia de céu encoberto, que apresenta uma luminância, variando entre 300 e 1.000 cd/m²

(FAU –USP, 2013). Portanto, a lente filtrante seria um recurso útil no cotidiano desses pacientes, melhorando a sensibilidade ao contraste em ambientes iluminados, além de reduzir a fotofobia.

As imagens de alto contraste são mais perceptíveis ao indivíduo com albinismo em situações de alta luminosidade. Este dado é importante para que se propiciem as condições mais favoráveis para o desempenho visual dos albinos nas escolas e atividades de lazer. Nas escolas, poder-se-ia adotar o uso de lousas brancas com canetas escuras, lápis mais escuros e de pontas mais grossas, além de letras maiores nos materiais didáticos, proporcionando um contraste maior, auxiliando a melhor percepção visual dos albinos.

Não podemos deixar de mencionar que quase totalidade dos pacientes relatou melhora do conforto visual e da fotofobia ao uso de lentes filtrantes. Embora seja uma constatação subjetiva, a espontaneidade dos comentários, logo após a colocação das lentes, nos chamou a atenção. Assim, uma possível aplicação de questionário de qualidade e satisfação poderá ajudar a mensurar esta constatação em trabalhos futuros.

No ambiente de alta luminosidade, quando comparamos os dados de forma individual, notamos que, para as três primeiras frequências espaciais (0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg), 12 indivíduos (em um total de 15) tiveram melhor visão de contraste com lentes filtrantes do que transparentes. Este número cai pra 11 indivíduos nas frequências espaciais de 2,0 cpg e 4,0 cpg. Portanto, o benefício com as lentes filtrantes não ocorreu para todos os indivíduos, mas, é uma alternativa à maioria dos indivíduos testados.

No ambiente de pouca iluminação, embora os resultados das lentes filtrantes tenham sido melhores em relação às lentes transparentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre as lentes (Tabela 7). Nesse ambiente, as alterações anatômicas da íris presentes em pacientes albinos, provavelmente, não apresentem papel fundamental na sensibilidade ao contraste. As lentes filtrantes não melhoram a qualidade visual de contraste na penumbra. Entretanto, também não pioram a sensibilidade ao contraste nestes ambientes. Esta é uma vantagem das lentes filtrantes se comparadas aos óculos escuros, já que estes são incômodos em ambientes de baixa iluminação por restringirem a entrada de luz de forma difusa, inclusive, na região pupilar.

A fotofobia, o ofuscamento e a diminuição da sensibilidade ao contraste em ambientes iluminados podem contribuir para a baixa qualidade visual e estão presentes em alguns albinos (Abadi & Pascal, 1987; Kruijt, 2011). Este estudo propõe uma solução para amenizar o desconforto já que, praticamente, o único recurso utilizado até o momento são óculos com filtros coloridos ou escuros.

A correção dos erros de refração do paciente pode ser adicionada à lente de contato filtrante, combinando os recursos existentes em apenas um. Esta associação ocasiona mais comodidade e praticidade ao paciente.

Embora apresente benefícios, a lente filtrante demonstra algumas restrições inerentes ao uso de lentes de contato, como doenças da superfície ocular de origem inflamatória ou infecciosa, alterações palpebrais, distúrbios psicológicos, higiene pessoal ruim e alergia ocular.

Outro possível inconveniente seria o aspecto estético, já que as lentes tingidas de cor preta podem não parecer naturais. Isto pode ser contornado com a confecção de lentes de contato pintadas de cores mais semelhantes às cores naturais da íris e igualmente filtrantes.

Neste estudo, observa-se que o desvio-padrão foi elevado, o que pode ter impedido a obtenção de significância estatística em alguns casos. Uma das causas pode ter sido o grande tempo necessário para a realização dos testes de contraste, que duravam em média 2 horas. Embora a ordem da realização dos testes tenha sido aleatória e tenham sido realizadas pausas constantes durante a realização dos testes, será prudente o aumento do número de indivíduos da amostra e possível divisão dos testes em duas etapas, realizadas em dias diferentes, para o descanso adequado do paciente.

Há o errôneo pensamento entre os profissionais de saúde de que alterações oftalmológicas presentes no albinismo acarretam comprometimento visual que não poderá ser melhorado pelo seu caráter genético e irreversível. Não foi incomum o relato de indivíduos albinos que receberam dos profissionais de saúde a orientação de que não poderiam ajudá-los na melhora de sua visão. A importância deste estudo com lentes de contato filtrantes, comprovando a melhora da sensibilidade ao contraste visual e da fotofobia, é a desmistificação de que nada pode ser feito pela melhora da qualidade visual desses indivíduos. Embora as lentes filtrantes não sejam eficientes a todos os pacientes testados, a grande maioria foi beneficiada. O conforto visual é a uma combinação da quantidade de visão dada pela acuidade visual, associada à qualidade de visão dada por variáveis, como o contraste, brilho, cor e outros fatores. Se pudermos

melhorar um destes fatores em pacientes cuja a acuidade visual já é muito comprometida, estaremos propiciando a melhora de sua visão.

5.3 PARTE 3: Capacidade de discriminação de cores nos indivíduos com albinismo

A alteração na visão de cores entre os pacientes albinos é uma questão pouco abordada na literatura médica. Os trabalhos relacionados ao tema são poucos e antigos e estes, por sua vez, baseiam-se em testes de baixa sensibilidade e especificidade.

Os estudos que abordaram o assunto da deficiência visual de cores no indivíduos albinos evidenciam deficiência na percepção do vermelho (Edmunds, 1949; Pickford, 1951; Lourenço et al., 1983; Carpinell et al., 1992). Outros evidenciaram a deficiência para o verde (Carpinell et al., 1992). Ainda há estudos que mostraram discreta alteração para o verde/vermelho (Rodriguez et al., 2004). Nestes estudos, muitos albinos não apresentaram qualquer alteração detectada pelos exames utilizados na época. Observa-se que a maioria dos estudos tende a apontar um defeito verde/vermelho ou ausência de deficiência para visão de cores nos indivíduos com albinismo.

Neste estudo, a prevalência das deficiências de cores nos indivíduos com albinismo foi 29,16% (sete indivíduos), destes, cinco homens e duas mulheres. Uma deficiência significativa foi observada no limiar da percepção de cores nos eixos protan ($p = 0,021$) e deutan ($p=0,017$). Estes resultados vêm comprovar os achados descritos pelos estudos anteriormente publicados.

Embora estudos demonstrem uma ampla variedade na morfologia foveal, na especialização e na densidade dos cones foveais em indivíduos com albinismo, tais alterações não representam, necessariamente, a deficiência na visão de cores. É possível que a presença de depressão foveal não seja necessária ao desenvolvimento dos cones foveais. A anatomia foveal pode estar alterada, mas, funcionalmente, a capacidade de percepção de cores não é comprometida. Em nosso estudo, de 24 indivíduos com albinismo, 17 (70,8%) não apresentaram qualquer deficiência na visão de cores detectada pelos exames de CCT e pelas Pranchas de Ishihara.

Outro dado relevante é a influência da idade na piora do limiar de discriminação de cromaticidade. Os resultados mostram a piora do limiar de discriminação de cores com o aumento da idade em ambos os grupos (albinos e controles). Os etas parciais quadrados indicaram que a idade explica cerca de 41,7% da variância multivariada e o grupo (albinismo) 12,8%. O valor do eta encontrado nas análises univariadas, embora seja menor, ainda é significativo, o que mostra a importância da idade na piora da capacidade da discriminação de cores.

Três indivíduos apresentaram resultados muito discrepantes nos três eixos visuais (protan, deutan e tritan) em relação aos controles. Os mesmos apresentavam acuidade visual baixa, sendo 20/150 no melhor olho. Acredita-se que estes indivíduos não conseguiram fazer o teste de CCT de forma confiável, pois não conseguiam identificar o “C” de Landolt e, portanto, foram excluídos da amostra. Deve-se salientar que a acuidade visual comprometida pode causar um viés para a realização do CCT, todos os indivíduos de nossa amostra que

apresentaram defeito em todos os eixos de cores, apresentaram acuidades visuais ruins. Uma solução para este problema seria a realização do exame a uma distância mais próxima do monitor, ajustando o exame para pacientes com baixa visão. No entanto, na amostra, há indivíduos com a mesma baixa acuidade visual dos que tiveram os resultados alterados de forma difusa, mas, com resultados confiáveis no CCT.

Observou-se que o exame das Pranchas de Ishihara não detectou nenhuma alteração de visão de cores nos indivíduos da amostra. Inclusive aqueles que, no exame de CCT, apresentaram deficiência para o eixo verde-vermelho, deficiência que é detectada pelas Pranchas de Ishihara. As alterações no limiar de detecção podem estar alteradas no CCT, mas esta alteração poderá ser insuficiente para causar defeito funcional detectável pelo exame de Ishihara.

Embora o estudo seja inovador na utilização do CCT, um exame computadorizado e quantitativo, os resultados devem ser vistos com cuidado, uma vez que a análise estatística embora tenha comprovada a alteração no limiar do eixo protan/deutan, também recomenda que o aumento da amostra seja realizado para melhor comprovação dos resultados.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

PARTE 1: ANÁLISE DE CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ASSOCIADAS AO ALBINISMO

1.1 Objetivo: Realizar análise de correlação entre o grau de transparência da íris (GTI), o grau de transparência do epitélio pigmentado da retina (GTR) e a espessura da região macular com a acuidade visual em logMAR (AV logMAR) nos pacientes com albinismo.

Conclusão:

A correlação entre AV logMAR e GTI foi positiva (+0,569) e significativa ($p < 0,001$).

A correlação entre AV logMAR e GTR foi positiva (+0,531) e significativa ($p < 0,001$).

A correlação entre AV logMAR e a espessura macular não foi significativa ($p = 0,105$)

1.2 Objetivo: Correlacionar os graus de transparência da íris, os graus de transparência do epitélio pigmentado da retina e a espessura da região macular entre si.

Conclusão:

A correlação entre GTI e GTR foi positiva (+ 0,627) e significativa ($p < 0,001$).

A correlação entre a espessura macular e o GTI não foi significativa ($p = 0,397$).

A correlação entre a espessura macular e o GTR não foi significativa ($p = 0,458$).

PARTE 2: LENTES DE CONTATO FILTRANTES E SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

- 2 Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de lentes de contato filtrantes na percepção de contraste, nas condições de baixa iluminação e ofuscamento, em pacientes com albinismo.

Conclusão:

Houve melhora estatisticamente significativa da sensibilidade ao contraste com as lentes filtrantes em relação às lentes transparentes no ambiente de ofuscamento (claro), na frequência de 0,3 cpg, 0,6 cpg e 1,0 cpg. Não houve melhora significativa na frequência 2,0 cpg e 4,0 cpg

Não houve melhora estatisticamente significativa da sensibilidade ao contraste da lentes filtrantes em relação às lentes transparentes no

ambiente escuro (penumbra) em nenhuma das frequências espaciais estudadas.

Observando-se os indivíduos separadamente, houve melhora da sensibilidade para a maioria dos indivíduos com albinismo, embora nem todos tenham apresentado melhora.

PARTE 3: CAPACIDADE DE DISCRIMINAÇÃO DE CORES NOS INDIVÍDUOS COM ALBINISMO

- 3 Objetivo:** Avaliar a visão de cores dos indivíduos com albinismo pelo teste de Pranchas de Ishihara e pelo Cambridge Colour Test.

Conclusão:

Todos os indivíduos com albinismo não apresentaram nenhuma alteração de visão de cores no teste de Pranchas de Ishihara. O CCT demonstrou piora no limiar de detecção de cores significativa nos eixos protan ($p=0,021$) e deutan ($p=0,017$), mas não houve diferença no eixo tritan ($p=0,212$).

Os testes estatísticos sugerem que uma amostra maior seja estudada para validação dos resultados.

7 REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS ¹

- Abadi, R., & Pascal, E. (1989). The recognition and management of albinism. *Ophtal. Physiol. Opt.*, 9, 3-15.
- Abadi, R., & Pascal, E. (1987). Visual performance with artificial iris contact lenses. *Journal of the B.C.A.L.*, 10(2), 10-15.
- Abadi, R. V., & Bjerre, A. (2002). Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *Br. J. Ophthalmol.*, 86, 1152-1160.
- Adam, B. (2016). Colorblindness and how one company is helping to fix it. Disponível em: <https://fstoppers.com/originals/colorblindness-and-how-one-company-helping-fix-it-122124>. Acessado em 22/07/2017.
- Anderson, J., Lavoie, J., Merrill, K., King, R. A. Summers, C. G. (2004). Efficacy of spectacles in person with albinism. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.*, 8(6), 515-520.
- Arden, G. B. (1978) The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Br J Ophthalmol.*, 62(4):198-209.
- Apkarian, P., Reits, D., Spekreijse, H., & Dorp, D. V. (1983). A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 55(5), 513-531.
- Biswas, S., & Lloyd, I. C. (1999). Oculocutaneous albinism. *Arch Dis Child.*, 80, 565-569.

¹ De acordo com o estilo APA (*American Psychological Association*).

- Bouzas, E. A., Caruso, R. C., Drews-Bankiewicz, M. A., & Kaiser-Kupfer, M. I. (1994). Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology*, 101(2), 309-314.
- Bowmaker, J. K. (1991). The evolution of vertebrate visual pigments and photoreceptors. In: Cronly-Dillon, J. & Gregory, R. L. (eds). *Vision and visual dysfunction* Vol 2: Evolution of the eye and visual system. Londres: Macmillan Press.
- Bowmaker, J. K. & Hunt, D. M. (2006). Evolution of vertebrate visual pigments. *Current Biology*, 16(13), R484-9.
- Brecelj, J. (2014). Visual eletrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasma tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc. Ophthalmol.*, 129(2), 71-84.
- Campbell, F. W., & Maffei, L. (1974). Contrast and spatial frequency. *Sci Am.*, 231(5), 106-114.
- Carden, S. M., Boissy, R. E., Schoettker, P.J., & Good, W.V. (1998). Albinism: modern molecular diagnosis. *British Journal of Ophthalmology*, 82, 189-195.
- Carpinell, J. P., Capilla, P., Illueca, C., & Morales, J. (1992). Vision defects in albinism. *Optometry and Vision Science*, 69, 623-628.
- Cavalcanti, M. K, & Santos, N. A. (2008). Alterações na sensibilidade ao contraste relacionadas à ingestão de álcool. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 24(4), 515-518.

- Chong, G. T., Farsiu, S., Freedman, S. F., Sarin, N., Koreishi, A. F., Izatt J. A, Toth, C. A. (2009). Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.*, 127, 37-44.
- Cole, B. L., Lian, K. Y., Lakkis, C. (2006). The new Richmond HRR pseudoisochromatic test for colour vision is better than the Ishihara test. *Clinical and Experimental Optometry*, 89(2), 73-80.
- Colello, R. J. & Jeffery, G. (1991). Evaluation of the influence of optic stalk melanin on the chiasma pathways in the developing rodent visual system. *J. Comp. Neurol.*, 305, 304-312.
- Coleman, J., Sydnor, C. F., Wolbarsht, M. L., & Bessler, M. (1979). Abnormal visual pathways in human albinos studied with visually evoked potentials. *Experimental Neurology*, 65(3), 667-679.
- Conselho Brasileiro de Oftalmologia, (2011). *Óptica, refração e visão subnormal*. Série Oftalmologia Brasileira, Segunda Edição. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia. p. 430.
- Creel, D., Witkop, C. J., & King R. A. (1974). Asymmetric visual evoked potentials in human albinos: Evidence for visual system anomalies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 13, 430-440.
- Creel, D., Spekreijse, H., & Reits, D. (1981). Evoked potentials in albinos: efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 52(6), 595-603.
- Deeb, S. S. (2005). The molecular basis of variation in human color vision. *Clin. Genet.*, 67: 369-377.

- Edmunds, R. T. (1949). Vision of albinos. *Arch Ophthal*, 142, 755-767.
- Elliott, D. B.; & Situ, P. (1998). Visual acuity versus letter contrast sensitivity in early cataract. *Vision Research*, 38, 2047-2052.
- FAU – USP. Conceitos Fundamentais: USP-FAU. Disponível em: [http://www.fau.usp.br/arquivos/disciplinas/au/aut0213/Material de Apoio/03 - Ia. Conceito Fundamentais \(grandezas Luminosas\).pdf](http://www.fau.usp.br/arquivos/disciplinas/au/aut0213/Material%20de%20Apoio/03%20-%20Ia.%20Conceito%20Fundamentais%20(grandezas%20Luminosas).pdf). Acessado em 09/07/2017.
- Fielder, A. R., Russell-Eggitt, I. R., Dodd, K. L., & Mellor, D. H. (1985). Delayed visual maturation. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 104, 653-61.
- Farias, L. M. A. (2015). *Avaliação da visão de cores utilizando-se o teste de Pranchas de Ishihara e o Cambridge Color Test*. (Tese Mestrado). Instituto de Neurociência e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém.
- Fulton, A. B., Albert, D. M., & Craft, J. L. (1978). Human albinism. *Arch. Ophthalmol*, 96, 305-309.
- Gregor, Z. (1978). The perifoveal vasculature in albinism. *British Journal of Ophthalmology*, 62, 554-557.
- Gualtieri, M. (2004). *Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabetes mellitus: avaliação psicofísica e eletrofisiológica* (Dissertação). São Paulo: Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. p. 39.
- Gualtieri, M., Feitosa-Santana, C., Lago, M., Nishi, M., Ventura, D. F. (2013). Early visual changes in diabetic patients with no retinopathy measured by color discrimination and electroretinography. *Psychology & Neuroscience*, 6(2), 227-234.

- Harvey, P. S., King, R. A., Summers, C. G. (2006). Spectrum of foveal development in albinism detected with optical coherence tomography. *Journal of AAPOS*, 10(3), 237-242.
- Hoffmann, M. B., Tolhurst, D. J., Moore, A. T. & Morland, A. B. (2003). Organization of the visual cortex in human albinism. *J. Neurosci.*, 23(26), 8921-8930.
- Ishihara, S. (1997). *Series of plates designed as tests for colour-blindness*. Tokyo: Handaya Hongo Harukich. 5 p.
- Izquierdo, J. N., Emanuelli, A., Izquierdo, J. C., García, M., Cadilla, C., Berrocal, M. H. (2007). Foveal thickness and macular volume in patients with oculocutaneous albinism. *Journal of Retina and Vitreous Disease*, 27(9), 1227-1230.
- Jacobson, S. G., Mohindra, I., Held, R., Dryja, T. P., Albert, D. M. (1984). Visual acuity development in tyrosinase negative oculocutaneous albinism. *Doc Ophthalmol*, 56, 337-44.
- Jeffery, G. (1997). The albino retina: an abnormality that provides insight into normal retinal development. *Trends Neurosci.* 20(4), 165-169.
- Júnior, C. A. M., & Ávila, M. (2000). Noções anatômicas. In: Júnior, C. A. M., & Ávila, M. *Manual do CBO Retina e Vitreo* (p. 1-8). São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia.
- Kalloniatis, M., & Luu, C. *Color Perception*. Jun 2007. Disponível em: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-viii-gabac-receptors/color-perception>. Acesso em: 08/07/2017.

- Karatza, E. C., Burk, S. E., Snyder, M. E., & Osher, R. H. (2007). Outcomes of prosthetic iris implantation in patients with albinism. *Cataract Refract Surg.*, 33, 1763-1769.
- Kinnear, P. E., Jay, B., & Witkop C. J. (1985). Albinism. *Surv Ophthalmol.*, 30, 75-101.
- King, R. A., Oetting, W. S., Summers, C. G., Creel, D. J., & Hearing, V. J. (2007). Abnormalities of pigmentation. In: Rimoin, D. L., Connor, J. M., Pyeritz, R. E., Korf, B. R., eds. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 5th ed. (p. 3380-427). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
- Krill, A. E. (1965). Total color blindness and albinism. *Postgrad Med.*, 37, 279-283.
- Kruijt, B., Franssen, L., Prick, L. J., van den Berg, T. J. (2011). Ocular starlight in albinism. *Optima Vis Sci.*, 88(5), 584-592.
- Kutzbach, B. R., Summers, C. G., Holleschau, A. M., & MacDonald, J. T. (2008). Neurodevelopment in children with albinism. *Ophthalmology*, 115(10), 1805-1808.
- Kwon, M. Y., Legge, G. E., Fang, F., Cheong, A. M. Y., & He, S. (2009). Adaptive changes in visual cortex following prolonged contrast reduction. *Journal of Vision*, 9(2), 20.1-16.
- Lauronen, L., Jalkanen, R., Huttunen, J., Carlsson, E., Tuupanen, S., Lindh, S., Forsius, H., Sankila, E-M., Alitalo, T. (2005). Abnormal crossing of the optic fibres shown by evoked magnetic fields in patients with ocular albinism with a novel mutation in the OA1 gene. *Br. J. Ophthalmol.*, 89, 820-824.

- Lee, K. A., King, R. A., & Summers, C. G. (2001). Stereopsis in patients with albinism: Clinical correlates. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 5(2), 98-104.
- Levin, A. V., & Stroh, E. (2011). Albinism for the busy clinician. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 15; 59-66.
- Lima, M. G., Gomes, B. D., Ventura, D. F., & Silveira, L. C. L. (2011). Métodos utilizados na avaliação psicofísica da visão de cores humana. *Psicologia USP*, 22(1), 197-222.
- Llia, M., & Jeffrey, G. (1999). Retinal mitosis is regulated by dopa, a melanin precursor that may influence the time at which cells exit the cell cycle: analysis of patterns of cell production in pigmented and albino retinæ. *J. Comp. Neurol.*, 405(3), 394-405.
- Loshin, D. S., & Browning, R. A. (1983). Contrast sensitivity in albinotic patients. *American Academy of Optometry*, 6(3), 158-166.
- Lourenço, P. E., Fishman, G. A., & Anderson, R. J. (1983). Color vision in albinos subject. *Doc. Ophthalmol.*, 55(4), 341-350.
- McAllister, J. T., Dubis, A. M., Tait, D. M., Ostler, S., Rha, J., Stepien, K. E., Summers, C. G., Carroll, J. (2010). Arrested development: High-resolution imaging of foveal morphology in albinism. *Vision Research*, 50(8), 810-817.
- MacAdam, D. L. (1942). Visual sensitivities to color differences in daylight. *Journal of the Optical Society of America*, 32, 247-27.
- Messias, A., Jorge, R., & Cruz, A. A. V. (2010). Logarithmic visual acuity charts: reasons to use and how to design it. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 73(1): 96-100.

- Meyer, H. C., Lapolice, D. J., & Freedman, S. F. (2002). Foveal hypoplasia in oculocutaneous albinism demonstrated by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 133(3), 409-410.

- Mohammad, S., Gottlob, I., Kuma, A., Thomas, M., Degg, C., Sheth, V., Proudlock, F. A. (2011). The functional significance of foveal abnormalities in albinism measured using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 118(8), 1645-1652.
- Mohammad, S., Gottlob, I., Sheth, V., Pilat, A., Lee, H., Pollheimer, R., Proudlock, F. A. (2015). Characterization of abnormal optic nerve head morphology in albinism using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 56, 4611-4618.
- Mollon, J. D. & Regan, J. P. (2000). Handbook of the Cambridge Colour Test. London, UK. Ed. Cambridge Research Systems.
- Mollon, J. D., & Reffin, J. P. (1989). A computer-controlled colour vision test that combines the principles of Chibret and of Stilling. Proceedings of the Physiological Society. *Journal of Physiology (London)*, 414, 5.
- Montoliu, L., Gronskov, K., Wei, A., Martíñez-Garcia, M., Fernández, A., Arveiler, B., Morice-Picard, F., Riazuddin, S., Suzuki, T., Ahmed, Z. M., Rosenberg, T., Li, W. (2013). Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 27, 11-18.
- Motulsky, A. G., & Deeb, S. S. (2001) Color vision and its genetic defects. In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., & Valle, D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. 4, 8th ed. (p. 5955–5976). New York: McGraw-Hill.
- Pickford, R. W. (1951). Colour vision of an albino. *Nature*, 168, 954.
- Pickford, R. W. (1958). Colour vision of three albinos. *Nature*, 181, 361-362.

- Reese, B. E. (2011). Development of the retina and optic pathway. *Vision Research*, 51(7), 613-632.
- Regan, B. C., Reffin, J. P., & Mollon, J. D. (1994). Luminance noise and the rapid determination of discrimination ellipses on colour deficiency. *Vision Research*, 34, 1279-1299.
- Rocha, L. M., & Moreira, L. M. (2007). Diagnóstico laboratorial do albinismo oculocutâneo. *J Bras de Patol Med Lab.*, 43(1): 25-30.
- Rodriguez, J. A., Blasini, M., Blasini, M., Townsend, W., Izquierdo, N. J. (2004). Color vision in patients with the Hermansky-Pudlak syndrome. *Bol Asoc Med P R.*, 96(2), 84-90.
- Ross, J. E., Bron, A. J. & Clarke, D. D. (1984). Contrast sensitivity and visual disability in chronic simple glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 68(11), 821-827.
- Ryan, S. J. (2006). *Retina*. Quarta edição. Volume 1. Capítulo 7. Los Angeles. Elsevier Mosby.
- Santos, N. A., & Simas, M. L. B. (2001). Função de sensibilidade ao contraste: indicador da percepção visual da forma e da resolução espacial. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14(3), 589-597.
- Sarna, T. (1992). Properties and functions of the ocular melanin – a photobiophysical view. *J. Photochem Photobiol B.*, 12, 215-258.
- Scharermeyer, U., & Heimann, K. (1999). Current understanding on the role of retinal pigment epithelium and its pigmentation. *Pigment Cell Res.*, 12: 2019-236.

- Schmitz, B., Kasman-Kellner, B., Schafer, T., Krick, C.M., Gron, G., Backens, M., Reith, W. (2004). Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum. Brain. Mapp.*, 23(1), 40-52.
- Seo, J. H., Yu, Y. S., Kim, J. H., Choung, H. K., Heo, J. W., Kim, S. J. (2007). Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology*, 114 (8), 1547-1551.
- Sharpe, L. T., Stockman, A., Jagle, H., Nathans, J. (1999). Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness. In: Gegenfurtner, K.R., Sharpe, L.T., eds. *Color vision, from genes to perception*. (p. 3-51). Cambridge, UK. Cambridge University Press.
- Soong, F., Levin, A. V., Westall, C. A. (2000). Comparison of techniques for detecting visually evoked potential asymmetry in albinism. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 4(5), 302-310.
- Summers, C. G. (2009). Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom. Vis. Sci.*, 86, 659-662.
- Summers, C. G. (1996). Vision in albinism. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 94, 659-662.
- Summers, C. G., Knobloch, W. H., Witkop, C. J. Jr., King, R. A. (1988). Hermansky-Pudlak syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology*, 195, 545-54.
- Swanson WH, Cohen JM.(2003). Color vision. *Ophthalmology Clinics of North America*. 16(2): 179 – 203.
- Ventura, D. F. (2007). Visão de cores no primeiro ano de vida. *Psicologia USP*, 18(2), 83-97.

- Ventura, D. F.; Simões, A. L.; Costa, M. T. V.; Costa, M. F.; de Souza, J. M.; Canto-Pereira, L. H. M.; Lago, M.; Faria, M. A. M. & Silveira, L. C. L. (2003). Occupational mercury contamination produces loss of color-and contrast-vision but no effect in full field ERG. Annual Meeting Abstract www.arvo.org. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Abstract 4112.
- Willdoet, C. F., Oswald, P. J., Clark, S. (2000). Albinism: its implications for refractive development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 1-7.
- Wilk, M. A, McAllister, J. T. Cooper, R. F. et al. (2014). Relationship between foveal cone specialization and pit morphology in albinism. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 55(7), 4186-4198.
- Witkop, C. J. (1979). Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Ala J. Med. Sci.*, 16, 327-330.
- Wolf, A. B., Rubin, S. E., Kodsi, S. R. (2005) Comparison of clinical findings in pediatric patients with albinism and different amplitudes of nystagmus. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 9, 363-368.
- Wolfe, J. M. (1990). An introduction to contrast sensitivity testing. In: Nadler, M. P., Miller, D., Nadler, D. J., editors, *Glare and contrast sensitivity for clinicians* (p. 5-23). New York: Springer-Verlag.
- Wyszecki, G., & Stiles, W. S. (1982). *Color science: Concepts and methods, quantitative data and formulae*. New York: John Wiley & Sons.

Zinn, K. M., Marmor, M. F. (1979). *The retinal pigment epithelium*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

8 ANEXOS

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO ANATÔMICA, FUNCIONAL E ELETROFISIOLÓGICA DO SISTEMA VISUAL DOS PORTADORES DE ALBINISMO

Pesquisador: RONALDO YUITI SANO

Versão: 2

CAAE: 06857513.5.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 001593/2013

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto AVALIAÇÃO ANATÔMICA, FUNCIONAL E ELETROFISIOLÓGICA DO SISTEMA VISUAL DOS PORTADORES DE ALBINISMO que tem como pesquisador responsável RONALDO YUITI SANO, foi recebido para análise ética no CEP USP- Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo em 16/01/2013 às 10:44.

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br