**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA**

Roberta Melissa Benetti Zagui

**Impacto da ambliopia estrabísmica e anisometrópica
na visão de cores e de contraste espacial
com diferentes níveis de complexidade**

**São Paulo
2019**

ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI

**Impacto da ambliopia estrabísmica e anisometrópica
na visão de cores e de contraste espacial
com diferentes níveis de complexidade**

Versão corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia
da Universidade de São Paulo para obter o
título de Doutor em Ciências.

Programa de Neurociências e
Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Fernandes da
Costa

São Paulo

2019

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)

Zagui, Roberta Melissa Benetti

Impacto da ambliopia estrabísmica e anisometrópica na visão de cores e de
contraste espacial com diferentes níveis de complexidade / Roberta Melissa
Benetti Zagui; orientador Marcelo Fernandes da Costa. -- São Paulo, 2019.
128 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e
Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2019.

1. Ambliopia. 2. Estrabismo. 3. Anisometropia. 4. Visão de Cores. 5.
Sensibilidade ao Contraste. I. da Costa, Marcelo Fernandes, orient. II. Título.

Nome: **Zagui, Roberta Melissa Benetti**

Título: Impacto da ambliopia estrabísmica e anisometrópica na visão de cores e de contraste espacial com diferentes níveis de complexidade

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obter o título
de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A minha mãe **Sueli**, meu modelo de força, coragem, generosidade e amor, devo a você tudo que sou e posso ser.

A meu pai **José Roberto** que, irremediavelmente distante, está mais perto que nunca.

A meus filhos **Roberto** e **Leonardo**, meus milagres e amores maiores, vocês me ensinam mais sobre o amor e a vida do que jamais imaginei.

Fred, meu melhor amigo e companheiro. Sua perseverança na vida e amor irrestrito pelo estudo e pela arte de ser médico inspiraram-me a iniciar, insistir e chegar até o final deste projeto.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa, que com sua genialidade e simplicidade ímpares permitiu-me redescobrir a Oftalmologia e descobrir a Ciência. Você é um verdadeiro mestre, obrigada por me acolher e orientar.

A querida mestra e amiga Dra. Mariza Polati, seus ensinamentos, dedicação e paixão pela Oftalmologia ensinaram-me tudo que sei. Espero sempre seguir e honrar seus passos e conselhos.

À Profa. Dra. Dora Fix Ventura, por seu brilhantismo, generosidade e dedicação a ciência e a docência. Agradeço pelas portas abertas de seu departamento e por ver em cada aluno potencialidades para o crescer e saber.

Aos professores e colegas da Pós-Graduação do Instituto de Psicologia da USP, em especial, Dra. Mirela Barboni e Dr. Ronaldo Sano, pela convivência prazerosa e inspiradora e o incalculável aprendizado desta fase.

Aos colegas, residentes, estagiários, professores, funcionários e pacientes da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me fizeram oftalmologista e por manter meu desejo de crescer vivo.

Ao Dr. Mauro Goldchmit e Instituto Strabos que propiciaram o encontro necessário.

À Dra. Maria Claudia Bicudo Furst, Dr. Carlos Gustavo Vasconcelos de Moraes e Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo pela inestimável amizade e pelo rigor e precisão com que, gentilmente, analisaram esta tese.

A meus amigos e irmãos desta vida que ajudaram a suportar e trespassar todos os percalços no caminho com tanto amor, apoio e alegria.

A Di, por cuidar do que me é mais caro, para que mais este sonho fosse alcançado.

A meus queridos pacientes e seus pais e todos os amigos que, gentilmente, participaram deste estudo. Minha eterna gratidão e profundo reconhecimento.

A Deus.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Coralina

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

RESUMO

Zagui, R. M. B. (2109). *Impacto da ambliopia estrabísmica e anisometrópica na visão de cores e de contraste espacial com diferentes níveis de complexidade*. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Introdução: Ambliopia é uma alteração neurológica cortical causada por experiência visual anormal durante o período crítico do desenvolvimento visual. Trabalhos recentes vêm demonstrando que além das conhecidas alterações visuais classicamente descritas na ambliopia, como a acuidade visual, inúmeras funções perceptuais da visão (locais e globais) estão afetadas. **Objetivo:** Analisar e comparar o impacto de diferentes tipos de ambliopia no processamento visual de cor e sensibilidade ao contraste (SC). **Material e métodos:** Foram estudados 42 indivíduos amblíopes de 7-40 anos (estrabismo $n=16$, anisometropia $n=18$ e de causa mista $n=8$) e 33 controles pareados por idade. Testou-se a visão de cores pela medida de limiar de cromaticidade para os eixos protan, deutan e tritan com o Cambridge Color Test (CCT-v.02), a sensibilidade ao contraste (SC) espacial de luminância de primeira ordem para as frequências espaciais 0,4; 1,6; 3,2; 6,4; 12,8 cpG, segunda ordem para as frequências 0,4; 1,6; 3,2; 6,4 cpG e contraste radial para as frequências espaciais 0,4; 1,6; 3,2; 6,4; 12,8 cpG com o sistema Psyknematix™ (v.1.4.3. Kybervision Consulting R&D). **Resultados:** Não houve alteração na discriminação de cores em amblíopes; mas redução de sensibilidade ao contraste para estímulo linear de primeira ordem para a frequência espacial 0,4 cpG ($F= 3,24$, $p= 0,027$) nos olhos dominantes dos amblíopes estrábicos e 12,8 cpG ($F= 6,71$, $p= 0,002$) nos olhos não dominantes de indivíduos amblíopes por anisometropia e de causa mista; redução da SC de segunda ordem para a frequência espacial 6,4 cpG ($F= 5,30$, $p= 0,002$) nos olhos não dominantes dos amblíopes anisométricos e mista e redução de SC radial para a frequência espacial 1,6cpG ($F= 3,79$; $p= 0,014$), 3,2cpG ($F= 2,84$; $p= 0,044$), 6,4cpG ($F= 5,19$; $p= 0,003$) e 12,8 cpG ($F= 9,80$; $p< 0,001$) nos olhos não dominantes do grupo de ambliopia mista e para a frequência espacial 12,8cpG para todos os grupos de ambliopia em relação aos controles. **Conclusão:** Não há impacto na discriminação de cores para nenhum tipo de ambliopia. Existem diferentes impactos para a sensibilidade ao contraste de distintos níveis de complexidade entre diferentes tipos de ambliopia, e o tipo mista apresenta pior desempenho para todas as funções, desde as mais elementares às mais complexas.

Palavras-chave: Ambliopia. Estrabismo. Anisometropia. Visão de cores. Sensibilidade ao contraste.

ABSTRACT

Zagui, R.M.B (2019). Impact of strabismic and anisometropic amblyopia in color vision and contrast sensitivity of different levels of complexity. Institute of Psychology, University of Sao Paulo, São Paulo.

Introduction: Amblyopia is a cortical neural disfunction caused by abnormal visual experience during critical period of visual development. Recent work has shown that beyond deficits on visual acuity many other perceptual visual functions (local and global) are affected. Purpose: To analyze and compare the impact of different types of amblyopia on visual processing of color vision and contrast sensitivity. Methods: We studied 42 amblyopes aged 7-40 years (strabismus n=16, anisometropia n=18 and mixed n=8) and 33 age-matched controls. We tested color vision by chromaticity threshold measurement for protan, deutan and tritan axes with Cambridge Color Test (CCT-v.2.0) and spatial contrast sensitivity of luminance (SC) of first order for spatial frequencies (sf) 0.4; 1.6; 3.2; 6.4; 12.8 cpd; second order for frequencies 0.4; 1.6; 3.2; 6.4 cpd and radial contrast for frequencies 0.4; 1.6; 3.2; 6.4; 12.8 cpd with Psyknematix System™ (v.1.4.3. Kybervision Consulting R&D). Results: Our results demonstrate no alterations on colour discrimination in amblyopes. Decrease of contrast sensitivity for first order stimuli for frequency 0.4 cpd ($F = 3.24$, $p = 0.027$) in dominant eyes of strabismic amblyopia and for 12.8 cpd ($F = 6.71$, $p = 0.002$) in non-dominant eyes of amblyopic individuals with anisometropia and mixed cause; decrease of CS for second order stimuli for 12,8 cpd ($F = 5.30$, $p = 0.002$) in non-dominant eyes of anisometropic and mixed amblyopia and decrease of radial SC for frequency 1.6cpd ($F = 3.79$, $p = 0.014$), 3.2cpd ($F = 2.84$, $p = 0.044$), 6.4cpd ($F = 5.19$, $p = 0.003$) and 12.8 cpd ($F = 9.80$, $p < 0.001$) in non-dominant eyes of mixed amblyopia and for frequency 12.8 cpd for all amblyopia groups compared to control. Conclusion: There is no impact in color discrimination of any group of amblyopia. There are different impacts between types of amblyopia on contrast sensitivity of different levels of complexity. Mixed type presents the worst performance for all functions from the most elementary to the most complex stimuli.

Keywords: Amblyopia. Strabismus. Anisometropia. Color vision. Contrast sensitivity.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Localizações médias dos subgrupos de ambliopia e dos sujeitos controles em um espaço de dois fatores (Root 1 - acuidade; Root 2 - sensibilidade ao contraste) comparando todos os testes em análise de permutação. Valores positivos são fatores de melhor valor funcional. Assim, o quadrante superior, à direita, agrega os melhores valores de acuidade e sensibilidade, e o quadrante inferior, à esquerda, agrega os piores valores de ambas as funções. Nesta figura, é possível ver que os controles estão localizados no quadrante superior à direita, e os de ambliopia mista, no quadrante inferior à direita. 88.....21
- Figura 2 - Relação entre as células P, M e K, camadas específicas do CGL e camadas do córtex visual primário (V1). Células Magnocelulares projetam para as camadas inferiores do CGL, as células parvocelulares projetam para as quatro camadas superiores do CGL. As células koniocelulares projetam para agrupamentos celulares presentes nos espaços entre as camadas M e P. No córtex visual primário, as células parvocelulares encaminham informação para a camada 4C beta, as células Magnocelulares para as camadas 4C alfa e as células koniocelulares para as áreas de *blobs* das áreas 2 e 3.....22
- Figura 3 - Modelo esquemático da organização colunar do córtex estriado do gato. Dentro de cada região de dominância ocular existem colunas para diversas orientações e frequências espaciais.....23
- Figura 4 - Hipercolumnas. Este módulo, presumivelmente, conteria todos os tipos celulares funcionais e anatômicos do córtex visual primário. As bolhas (*blobs*) são apresentadas como áreas cinzas em forma de barril. (ER 2013).....24
- Figura 5 - Processamento paralelo das vias visuais. As CGR projetam seus axônios em direção a camadas específicas no CGL que, por sua vez, projetam duas vias (MC e PC) para V1 onde neurônios específicos para processamento de diferentes características do objeto estão distribuídos em hipercolumnas. A partir desse ponto, há recombinação das informações mas ainda há projeção paralela da informação em direção às áreas visuais (dorsal e ventral)24
- Figura 6 - Comportamento da acuidade visual de resolução com comparação de três estudos que cobrem a faixa etária do nascimento até os 6 anos de idade, utilizando o paradigma psicofísico de olhar preferencial de escolha forçada26
- Figura 7 - Curvas de sensibilidade ao contraste de bebês com 5, 8 e 12 semanas de vida e adultos obtidos por potencial visual evocado (PVE).....27
- Figura 8 - Função de sensibilidade ao contraste (FSC) de olho normal (círculos pretos) e de olho amblíope (círculos brancos).....29

Figura 9 -	Diagrama de colunas de dominância ocular de macacos normais e privados monocularmente. Cada célula foi categorizada desde respondendo somente para o olho contralateral (coluna 1) até respondendo somente ao olho ipsilateral (coluna 7); a coluna 4 é composta exclusivamente de células binoculares. O histograma da esquerda mostra o registro de 1.256 células de macacos adultos. O histograma da direita mostra os registros obtidos em um macaco que sofreu privação visual por sutura palpebral da 2ª semana de vida até o 18º mês.....	31
Figura 10 -	Autorradiografia de campo escuro, mostrando a diminuição das colunas de dominância ocular no córtex visual de um macaco relacionadas ao olho privado desde o nascimento (D) e mostrando a expansão das colunas de dominância ocular relacionadas ao olho não privado (C)	33
Figura 11 -	Corpo Geniculado Lateral. (A) CGL ipsilateral de olho suturado de um macaco privado do nascimento aos 34 dias de vida. Células das camadas parvocelulares 4 e 6 do olho não privado mostram hipertrofia, e as camadas PC 3 e 5 do olho privado estão intactas. (B) CGL normal de um macaco de 273 dias de vida. (C) CGL ipsilateral de macaco após 2 meses de privação iniciada aos 271 dias de vida. Há pouca diferença entre as lâminas dos olhos privado e não privado, mas as células em ambas as lâminas OC são 25%-30% menores que o normal	36
Figura 12 -	Gravidade da ambliopia (AV LogMAR) como função da magnitude da anisometropia (D). Valores positivos na abcissa indicam aniso-hipermetropia, valores negativos representam anisomiopia, em indivíduos sem estrabismo manifesto	39
Figura 13 -	Precisão de alinhamento disposto graficamente como função do tamanho do estímulo (em minutos de arco). Símbolos brancos são os resultados do olho controle e os símbolos pretos resultados do olho amblíope.....	42
Figura 14 -	Comparação entre amblíopes por estrabismo e anisometropia. Redução da SC de luminância (apresentada como elevação na razão do limiar de sensibilidade) para estímulos centrais e periféricos em função da frequência espacial testada	44
Figura 15 -	Probabilidade cumulativa de ser amblíope (definido como AV 20/40 ou pior) como uma função do valor absoluto de anisometropia	45
Figura 16 -	Localizações médias de 11 categorias clínicas definidas em um espaço de dois fatores (acuidade de resolução e sensibilidade ao contraste). As barras diagonais mostram um erro padrão medido ao longo do eixo principal. Estas são consistentes com a diferença significativa entre os grupos identificados por análise de permutação	46
Figura 17 -	Modelo esquemático do caminho da informação visual no córtex. As pontas das setas indicam a direção da informação. Algumas setas apresentam pontas duplas indicando fluxo bilateral de informações.....	49

Figura 18 -	Ilustração de estímulo pseudoisocromático com formato de letra "C" de Landolt usado no CCT. A abertura do C pode aparecer para uma das quatro posições cima, baixo esquerda e, direita.....	58
Figura 19 -	Caixa de respostas CT6.....	59
Figura 20 -	Ilustração de um estímulo de grades multiplicado por uma função Gabor utilizado em nossos experimentos	61
Figura 21 -	Ilustração de um estímulo de grades multiplicado por uma função Gabor, combinando o ruído rosa utilizado em nossos experimentos...	63
Figura 22 -	Ilustração de um estímulo radial utilizado em nossos experimentos	65
Figura 23 -	Dados de acuidade visual (logMAR) dos olhos dominantes e não dominantes de sujeitos com ambliopia e controles	73
Figura 24 -	Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes do grupo de ambliopia e grupo controle (erro-padrão)	74
Figura 25 -	Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos não dominantes do grupo de ambliopia e grupo controle (erro-padrão).....	74
Figura 26 -	Gráfico de sensibilidade ao contraste linear de primeira ordem comparando olhos dominantes de amblíopes e controles	76
Figura 27 -	Gráfico de SC linear de primeira ordem, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles.....	76
Figura 28 -	Gráfico de SC de segunda ordem, comparando olhos dominantes de amblíopes e controles	77
Figura 29 -	Gráficos de SC de segunda ordem, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles.....	77
Figura 30 -	Gráfico de SC radial, comparando olhos dominantes de amblíopes e controles.....	78
Figura 31 -	Gráfico de SC radial, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles	78
Figura 32 -	Dados de acuidade visual (logMAR) de olhos dominantes e não dominantes dos três subgrupos de ambliopia e grupo controle	79
Figura 33 -	Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle (erro-padrão).....	80
Figura 34 -	Comparação medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes e não dominantes (erro-padrão).....	80
Figura 35 -	Gráfico de SC Linear de primeira ordem, comparando os olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	81
Figure 36 -	Gráfico de SC Linear de primeira ordem, comparando os olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	82

Figura 37 -	Gráfico de SC Linear de segunda ordem, comparando olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	83
Figura 38 -	Gráfico de SC Linear de segunda ordem, comparando olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	83
Figura 39 -	Gráfico de SC radial, comparando olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	85
Figura 40 -	Gráfico de SC radial comparando olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle.....	85
Figura 41 -	Localizações médias dos subgrupos de ambliopia e dos sujeitos controles em um espaço de dois fatores (Root 1 - acuidade; Root 2 - sensibilidade ao contraste) comparando todos os testes em análise de permutação. Valores positivos são fatores de melhor valor funcional. Assim, o quadrante superior, à direita, agrega os melhores valores de acuidade e sensibilidade, e o quadrante inferior, à esquerda, agrega os piores valores de ambas as funções. Nesta figura, é possível ver que os controles estão localizados no quadrante superior à direita, e os de ambliopia mista, no quadrante inferior à direita.	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos de sujeitos amblíopes.....	69
Tabela 2 -	Dados demográficos de sujeitos controles.....	71
Tabela 3 -	AV médias de grupos controle x ambliopia..	72
Tabela 4 -	Tabela com correlações encontradas entre a acuidade visual e testes funcionais dos olhos amblíopes nos três subtipos de ambliopia.....	86
Tabela 5 -	Tabela de alterações funcionais testadas em cada grupo de ambliopia em relação ao grupo controle	89

LISTA DE ABREVIATURAS

AAO:	Academia Americana de Oftalmologia
APA:	Associação de Psicologia Americana
AV:	Acuidade visual
CCT:	Cambridge Color Test
Cd/m ² :	candelas por metro quadrado
CFF:	Frequência crítica de fusão
CGL:	Corpo geniculado lateral
CGR:	Células ganglionares da retina
Cpg:	Ciclos por grau
DP:	Desvio padrão
FSC:	Função de sensibilidade ao contraste
IT:	Córtex temporal inferior
KC:	Koniocelular
MC:	Magnocelular
MT:	Área temporal média
OD:	Olho dominante
OND:	Olho não dominante
PC:	Parvocelular
PVE:	Potencial visual evocado
RM-ANOVA:	Análise de Variância de medidas repetidas
RNMf:	Ressonância nuclear magnética funcional
RX:	Refração
SC:	Sensibilidade ao contraste
TEO:	Córtex occipitotemporal
V1:	Córtex visual estriado
V2:	Área visual cortical extra-estriada ventral
V4:	Área visual cortical extra-estriada ventral
V5:	Área visual cortical extra-estriada dorsal
VP:	Córtex ventral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Definição da Ambliopia	18
1.2 Breve Descrição do Sistema Visual	19
1.3 Desenvolvimento Visual e Período Crítico	25
1.4 Tipos de Ambliopia e seu Impacto Anátomo-Funcional no Sistema Visual	29
1.4.1 Ambliopia por Privação	32
1.4.2 Ambliopia por Anisometropia	37
1.4.3 Ambliopia por Estrabismo	40
1.4.4 Ambliopia Mista	44
1.5 Outras áreas corticais e funções complexas afetadas pela ambliopia	46
1.6 Lacunas na análise do processamento visual na ambliopia	49
1.6.1 Alterações visuais no olho de melhor visão	50
1.6.2 Visão de Cores	51
1.6.3 Sensibilidade ao contraste de diferentes níveis de complexidade	52
2 OBJETIVOS	55
3 MATERIAL E MÉTODOS	56
3.1 Sujeitos	56
3.2 Critérios de Inclusão	56
3.3 Critérios de Exclusão	57
3.4 Material e Métodos da Discriminação de Cromaticidade	58
3.4.1 Equipamento	58
3.4.2 Estímulos	58
3.4.3 Procedimentos	59
3.5 Materiais e Métodos da Sensibilidade ao Contraste Espacial de Grades e Radial	60
3.5.1 Equipamento	60
3.5.2 Medida do Contraste Linear de Luminância	61
3.5.3 Medida do Contraste Linear de Segunda Ordem	63
3.5.4 Medida do Contraste Radial	64
3.6 Análise de Dados	66
4 RESULTADOS	68
4.1 Controles x Amblíopes	68
4.2 Controles x Subtipos de Ambliopia	79

5 DISCUSSÃO	90
5.1 Visão de cores	92
5.2 Sensibilidade ao contraste de 1ª e 2ª ordens	94
6 CONCLUSÃO	99
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICES	117
Apêndice I – Ruído Rosa	117
ANEXOS	120
Parecer consubstanciado do CEP	120
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	125

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição da Ambliopia

Clinicamente, a ambliopia é definida como uma redução da acuidade visual em um ou ambos os olhos, causada por interação binocular anormal, durante período de imaturidade visual, não atribuída à patologia ocular e que não pode ser corrigida pela refração adequada (Von Noorden and Campos 2002).

É a segunda causa mais comum de baixa acuidade visual em crianças e adultos jovens com prevalência entre 3% e 6 % em países desenvolvidos e no Brasil (Gunton 2013, Jesus 2015), por isso, tem grande impacto econômico e social. Indivíduos com ambliopia com frequência têm opções de carreira restritas e redução da qualidade de vida, incluindo menor contato social, questões cosméticas quando a ambliopia é associada ao estrabismo, problemas de autoestima, desorientação visual e ansiedade em perder a visão do outro olho (Van De Graaf et al. 2004, Carlton and Kaltenthaler 2011, Wong 2012, Webber 2018, Birch et al. 2019b).

Embora seja uma condição conhecida desde a antiguidade muitos de seus aspectos neurais, fisiológicos e psicológicos ainda estão em estudo (Von Noorden and Campos 2002, Gaier and Hunter 2017).

Reflexo desta falta de conhecimento pode ser observado no tocante às divergências em sua definição encontradas na literatura. Embora tenha sido apresentada uma definição no início deste texto, outras tantas existem. A Academia Americana de Oftalmologia (AAO) considera ambliopia a diferença interocular de duas linhas ou mais em tabela de acuidade visual (sem especificar alguma) ou uma acuidade visual pior que ou igual a 20/30 com a melhor correção óptica (Zhao et al. 2010). A adoção da diferença interocular de acuidade visual como definição contempla muitos dos pontos que concernem às diferentes definições para ambliopia, como redução de acuidade visual, desequilíbrio funcional entre os olhos e perda de entrada de informação binocular adequada no córtex visual primário (Fawcett and Birch 2000, Fielder and Moseley 1996, Sireteanu 1987, Birch 2013).

Embora seja, habitualmente, definida como alteração da acuidade visual, aspecto clinicamente mais fácil de ser avaliado, há volumoso e crescente número de pesquisas que demonstram que a ambliopia é uma alteração do desenvolvimento

neural do sistema visual que afeta múltiplas funções sensoriais e perceptuais da visão (Wong, Levi and McGraw 2005, Birch et al. 2019a).

1.2 Breve Descrição do Sistema Visual

Anatomicamente, a via óptica origina-se na retina, passa pelo corpo geniculado lateral (CGL) chegando ao córtex visual primário (estriado ou V1) e, então, córtex visual secundário (extraestriado) e demais áreas visuais (Lent 2003).

A retina é um tecido neurológico, composto de dez camadas, receptor do estímulo luminoso incidente, onde ocorrem os mecanismos de transdução e transformação da informação de luz em linguagem bioelétrica, que será transmitida para o cérebro.

Potenciais receptores são produzidos nos fotorreceptores da retina (cones e bastonetes). Estes são transmitidos por uma cadeia de células neurais retinianas (bipolares, horizontais e amácrinas) até emergirem codificados em potenciais de ação pelas fibras das células ganglionares da retina (CGR) que compõem o nervo óptico (Lent 2003).

Tanto a distribuição das células retinianas como sua interatividade evoluem com o passar do desenvolvimento orgânico das estruturas oculares e com a presença de estímulos visuais adequados. A informação é levada adiante a partir dos nervos ópticos, que se encontram e decussam no quiasma óptico e seguem pelo trato óptico e radiação óptica até chegar ao córtex visual primário (V1) (Purves 2004).

A organização e conectividade da retina já proporcionam um sistema de vias paralelas para carrear diferentes informações referentes aos estímulos visuais, tanto em relação à luminosidade como à cor, movimento e forma (Wässle 2004).

Cones e bastonetes são sensíveis a diferentes intensidades de luz, sua ativação estimula células bipolares específicas por dois caminhos, ON (estimulado por incrementos de luz) e OFF (estimulado por decrementos de luz) e conduzem informações de luminância (claro-escuro) (Schiller, Sandell and Maunsell 1986).

Os humanos têm três tipos diferentes de cones, sensíveis a diferentes comprimentos de onda (curtos, médios e longos). A comparação de suas ativações permite codificar as diferentes informações visuais, como de luminância, temporais e cromáticas (Lent 2003, ER 2013).

A partir dessa modulação inicial dos estímulos luminosos pelos neurônios retinianos, três tipos principais de células ganglionares desempenham papel crucial no processamento visual. As células ganglionares do tipo M ou parasol são chamadas de magnocelulares (MC) por se conectarem às células das camadas magnocelulares do CGL, têm grande velocidade de condução e resposta rápida e passageira, com campos receptivos de tamanho grande, de oponência de luminância, relacionadas sobretudo ao processamento de eventos dinâmicos, movimento e fluxo de informações espaciais acromáticas.

As CGR do tipo P ou “*midget*” são chamadas parvocelulares (PC) por se conectarem a células das camadas parvocelulares do CGL. Tais células, diferente das células M, têm velocidade de condução menor e resposta sustentada aos estímulos visuais, com campos receptivos com oponência para estímulos de luminância e cromático entre comprimentos de onda médios e longos (também chamada de oponência verde-vermelho) e estão relacionadas ao processamento de forma e cor.

As CGR do tipo K ou biestratificadas são denominadas koniocelulares (KC) por se conectarem às células das intercamadas do CGL, têm campos receptivos com oponência cromática entre comprimentos de ondas curtos e médio + longos (também chamada de oponência azul-amarelo), de tamanhos variados e estão relacionadas com o processamento de cor (Lee 2004) (Figura 1).

Figura 1 - Desenho esquemático sobre a anatomia e conectividade celular na retina de primatas. Os cones e bastonetes fazem contatos específicos com diferentes tipos de células bipolares (ON e OFF) e estas com células ganglionares como a Parasol (M) que se conectam com as células da camada magnocelular do CGL; a célula anã ('midget' ou P) que se conecta às células da camada parvocelular do CGL; a célula pequena biestratificada (K) que se conecta às camadas interlamelares do CGL (koniocelulares)

Fonte: Adaptado de (Lee 2004).

Os três tipos de CGR geram vias paralelas de fluxo de informação visual e chegam a uma região específica no tálamo, nas camadas do corpo geniculado lateral (camadas magno, parvo e koniocelulares). Cada camada tem projeções das três vias tanto do olho isplateral como contralateral. Muitos estudos procuram evidenciar se o CGL é somente uma estação ou um local de processamento das informações visuais, antes que estas cheguem ao córtex visual primário. Evidências mostram que há uma grande melhora do processamento lateral de informação, melhorando a diferença de sinal entre centro e periferia do campo receptivo, ampliando, assim, o sinal da informação visual (Nassi and Callaway 2009) (Figura 2).

Figura 2 - Relação entre as células P, M e K, camadas específicas do CGL e camadas do córtex visual primário (V1). Células Magnocelulares projetam para as camadas inferiores do CGL, as células parvocelulares projetam para as quatro camadas superiores do CGL. As células kniocelulares projetam para agrupamentos celulares presentes nos espaços entre as camadas M e P. No córtex visual primário, as células parvocelulares encaminham informação para a camada 4C beta, as células Magnocelulares para as camadas 4C alfa e as células kniocelulares para as áreas de *blobs* das áreas 2 e 3

Fonte: Adaptado de (Nassi and Callaway 2009).

As projeções das vias talâmicas no córtex visual primário formam uma organização colunar conhecida como colunas de dominância ocular (Hubel and Wiesel 1968).

As colunas de dominância ocular são áreas de V1, nas quais existem entradas de informação provenientes das células de um dos olhos e que respondem, especificamente, a algumas características do estímulo visual, como seletividade de orientação e frequência espacial (Hubel and Wiesel 1968, Adams and Horton 2009) (Figura 3).

Figura 3 - Modelo esquemático da organização colunar do córtex estriado do gato. Dentro de cada região de dominância ocular existem colunas para diversas orientações e frequências espaciais

Fonte: Adaptado de (Hubel and Wiesel 1968).

Além das colunas de dominância ocular outros neurônios e estruturas organizadas podem ser detectados em V1, como células binoculares e bolhas ("blobs") de células sensíveis a diferenças entre comprimentos de onda. Conceitualmente chamadas de hipercolunas, estas estruturas são uma verdadeira unidade de processamento capaz de analisar as principais propriedades de um objeto como forma, movimento, cor e disparidade/profundidade (Hubel and Wiesel 1968) (Figura 4).

Saindo de V1, a informação visual segue por duas novas vias paralelas de informação visual para áreas extraestriadas. Resumidamente, a via dorsal dirige-se ao córtex parietal (áreas V3 e temporal média (MT), entre outras) e leva informações de movimento e localização dos objetos no espaço. A via ventral dirige-se ao córtex temporal (áreas V2, V4 e córtex temporal inferior (IT)) e leva informações de forma, contorno e cor. Estas vias conduzem informações de propriedades mistas em relação às dos canais originais (Zeki 1978, Van Essen, Anderson and Felleman 1992, Nassi and Callaway 2009). Nesse nível, portanto, há redução do paralelismo das vias de condução e recombinação das informações (Figura 5).

A presença de colunas de dominância ocular é encontrada, precocemente, no desenvolvimento: antes do nascimento em macacos (Horton and Hocking 1996), e após alguns dias de abertos os olhos em gatos (Crair et al. 2001, Adams and Horton 2009), o que sugere que a experiência visual não é necessária para sua formação.

No córtex adulto, existem conexões laterais entre as colunas de dominância. Inicialmente, estas conexões são difusas entre as células de processamento de diferentes características e o processo de refinamento dessas conexões depende da atividade elétrica iniciada pela retina. Alterações na estimulação retiniana impedem, portanto, o refinamento desta organização colunar (Callaway and Katz 1990, Callaway 2005, Tychsen et al. 2008).

Esses arranjos anatômicos são acompanhados por arranjos fisiológicos, sobretudo nas regiões corticais estriadas. Em gatos somente 1% das sinapses entre o CGL e o córtex estriado estão presentes ao nascimento. As atividades sinápticas são dependentes de estímulo e atingem seu pico entre as 4ª e 8ª semana de vida e depois diminuem (Winfield and Powell 1983).

A distribuição neuronal e a organização dessas vias e estruturas serão construídas ao longo do desenvolvimento visual durante o período crítico de plasticidade na primeira infância, propiciando o desenvolvimento visual funcional característico.

1.3 Desenvolvimento Visual e Período Crítico

Ao nascimento tem-se um sistema visual imaturo que depende de estímulos adequados para se desenvolver plenamente. Além da acuidade visual de resolução todas as outras funções visuais (sensibilidade ao contraste, visão de cores, estereopsia, entre outras) serão desenvolvidas ao longo dos primeiros meses e anos de vida. Este período é chamado de Período Crítico do desenvolvimento visual. Para funções visuais básicas, como a acuidade visual, ele se estende em média até os 8 anos de idade (Von Noorden and Campos 2002). Essa idade limite deve ser considerada com ressalvas, já que para cada função visual há uma curva de desenvolvimento e plasticidade peculiar, não sendo, portanto, um processo único e estático. Para funções como sensibilidade ao contraste, discriminação cromática e estereopsia, ele se encerra no final da adolescência (Maurer and Lewis 2001a, Paramei and Oakley 2014, Von Noorden and Campos 2002).

Medidas em macacos *Rhesus* mostram que o período crítico para o desenvolvimento da sensibilidade espectral escotópica (bastonetes) acontece até 3 meses de vida, a sensibilidade espectral fotópica (cones) até 6 meses, funções mais complexas (acuidade visual de resolução) até 25 meses e a visão binocular, além de 25 meses (Harwerth et al. 1986).

Ao nascimento, a capacidade de separar estímulos espaciais (acuidade visual de resolução) em humanos é muito baixa e melhora ao longo do tempo. Diversos estudos mostram que existe importante aumento na capacidade de discriminar detalhes visuais nos primeiros 6 a 8 meses de vida (Neu and Sireteanu 1997, Salomao and Ventura 1995, Mayer et al. 1995, Muckli et al. 2006, Maurer and Lewis 2001b) (Figura 6).

Nesta fase inicial, grande parte do desenvolvimento da acuidade visual pode ser explicada pelas modificações anatômicas e fisiológicas que ocorrem na retina, em tamanho, forma e distribuição dos fotorreceptores e pela óptica do olho (Banks and Bennett 1988).

Figura 6 - Comportamento da acuidade visual de resolução com comparação de três estudos que cobrem a faixa etária do nascimento até os 6 anos de idade, utilizando o paradigma psicofísico de olhar preferencial de escolha forçada

Fonte: Adaptado de (Muckli et al. 2006).

No desenvolvimento da sensibilidade ao contraste (SC), três processos diferentes acontecem em distintos intervalos de tempo: (1) aumento do contraste geral (para todas as frequências espaciais); (2) aumento da sensibilidade ao contraste para altas frequências e (3) aumento da sensibilidade ao contraste para as baixas frequências espaciais. Entre o nascimento e a 10ª semana de vida, a sensibilidade ao contraste melhora para todas as frequências espaciais (Norcia, Tyler and Hamer 1990, Allen, Tyler and Norcia 1996). A melhora da sensibilidade para as altas frequências espaciais é intensa, continuando até os 4 anos de idade, e para baixas frequências, é observada até por volta dos 10 anos de idade (Atkinson, Braddick and Moar 1977, Adams, Courage and Drover 2000, Maurer and Lewis 2001a). (Figura 7)

Figura 7 - Curvas de sensibilidade ao contraste de bebês com 5, 8 e 12 semanas de vida e adultos obtidos por potencial visual evocado (PVE)

Fonte: Adaptado de (Atkinson et al. 1977) (c/deg: ciclos por grau).

A visão de cores apresenta desenvolvimento longo comparado às outras funções visuais. Uma das hipóteses é de que haja necessidade de processamento mais complexo para a cor, uma vez que ela é um estímulo complexo. Quando se falar em cor, é, necessariamente, estar falando de matiz, brilho e saturação, que são correspondentes psicológicos das dimensões físicas de comprimento de onda, amplitude e pureza colorimétrica.

Bebês apresentam processamento de cor para verde-vermelho por volta dos 3 a 4 meses de idade (Adams, Courage and Mercer 1991) porém estudos mostram que a discriminação cromática apresenta melhora funcional até por volta do final da adolescência, início da idade adulta (Petzold and Sharpe 1998, Teller 1998, Ling and Dain 2008). O trabalho de Knoblauch e colaboradores (Knoblauch, Vital-Durand and Barbur 2001) apresenta os limiares de discriminação de cromaticidade (estímulo complexo de matiz e saturação) entre as idades de 5-70 anos.

Observa-se, claramente, que a visão de cores apresenta uma curva de desenvolvimento progressivo até o final da adolescência (entre 18-20 anos), mantém-se em um platô e indícios de prejuízo na discriminação ocorrem a partir dos 30 anos (Ventura et al. 2003a, Paramei and Oakley 2014). Os autores atribuem essa queda na discriminação às modificações fisiológicas da óptica ocular. No entanto, pouco se sabe sobre as características do desenvolvimento da visão de cores, como a necessidade de um longo período, quando comparado às funções espaciais como a acuidade visual.

Outros tipos de acuidade visual (hiperacuidade, acuidade de grades), discriminação de movimentos, visão binocular e estereopsia desenvolvem-se também nesse período crítico, cada uma com sua curva característica, e são susceptíveis a perturbações visuais (Harwerth et al. 1990, Ellemberg et al. 1999a, Lewis and Maurer 2005).

O período crítico do desenvolvimento do sistema visual deve ser visto como uma janela de oportunidades para as diferentes funções visuais. Há um período de desenvolvimento da função baseado em experiência adequada; um período de maior vulnerabilidade em que há chance de dano ao desenvolvimento já estabelecido e um período de recuperação onde há possibilidade de reversão de danos (Hensch and Quinlan 2018). Conhecer o período crítico de desenvolvimento de cada função visual é indispensável para reconhecer o momento certo de atuar

nos distúrbios visuais para garantir, reverter ou reestabelecer o desenvolvimento visual final normal.

1.4 Tipos de Ambliopia e seu Impacto Anátomo-Funcional no Sistema Visual

A ambliopia afeta o desenvolvimento de diversas funções visuais. Ambliopes apresentam classicamente diminuição da acuidade visual de resolução, redução da sensibilidade ao contraste de altas frequências espaciais e déficit de visão binocular (Gstalter and Green 1972) (Figura 8).

O impacto dessas alterações está intimamente ligado à época em que se inicia o distúrbio visual, sua intensidade, tipo e duração.

Figura 8 - Função de sensibilidade ao contraste (FSC) de olho normal (círculos pretos) e de olho amblíope (círculos brancos)

Fonte: Recuperado de (Gstalter and Green 1972).

Quando o distúrbio do estímulo visual é precoce, grave, não identificado e não revertido nos primeiros meses/anos de vida, pode haver alteração estrutural profunda na organização do circuito neuronal visual, causando alterações morfológicas irreversíveis em estruturas corticais do corpo geniculado lateral e do

córtex visual, gerando alterações definitivas na função visual final do olho ambliope (Sloper 2016).

Quando o distúrbio do estímulo tem aparecimento mais tardio e menos intenso, a construção anatômica do sistema mantém-se relativamente normal, porém ainda se pode ter inibição ativa dos neurônios do olho não acometido sobre os neurônios do olho acometido, levando à ambliopia. Este mecanismo neurológico ocorre a fim de inibir a imagem do olho acometido, para que esta não dificulte o processamento visual final. A consequência desse mecanismo é que tal inibição durante essa fase plástica e instável do desenvolvimento visual impede o desenvolvimento adequado da via óptica do olho acometido, culminando na ambliopia.

Os trabalhos pioneiros de Hubel e Wiesel no estudo das estruturas corticais de gatos, que tiveram um dos olhos suturado em diferentes épocas do desenvolvimento visual, mostram nitidamente uma diferença da anatomia e da atividade dos neurônios visuais corticais correspondentes a cada olho (HUBEL and WIESEL 1964, Hubel and Wiesel 1970, Le Vay, Wiesel and Hubel 1980) (Figura 9).

O comportamento final da função visual nas ambliopias de início precoce e tardio será, conseqüentemente, diferente. Ambliopia de início mais precoce leva a alterações visuais mais profundas e de difícil tratamento, já que o aparato anatômico encontra-se alterado, enquanto as ambliopias de início mais tardio, em geral, mostram déficits visuais mais leves e moderados e com melhor prognóstico (Davis et al. 2008, Davis et al. 2006, Sloper 2016, Cadet et al. 2018).

Figura 9 - Diagrama de colunas de dominância ocular de macacos normais e privados monocularmente. Cada célula foi categorizada desde respondendo somente para o olho contralateral (coluna 1) até respondendo somente ao olho ipsilateral (coluna 7); a coluna 4 é composta exclusivamente de células binoculares. O histograma da esquerda mostra o registro de 1.256 células de macacos adultos. O histograma da direita mostra os registros obtidos em um macaco que sofreu privação visual por sutura palpebral da 2ª semana de vida até o 18º mês

Fonte: Adaptado de (Hubel, Wiesel and LeVay 1977).

Por ser uma alteração do desenvolvimento visual, o diagnóstico precoce das alterações oculares que levam à ambliopia é fundamental para o prognóstico visual pois permite tratamento na fase em que as vias neurológicas visuais ainda são passíveis de estímulo que permita a recuperação e reversão do dano cortical e, conseqüentemente, resolução da ambliopia.

As principais alterações oculares que predisõem ao desenvolvimento de ambliopia são: privação dos estímulos visuais (ptose palpebral, opacidades dos meios ópticos, nistagmos, anomalias congênitas do nervo óptico entre outras), alteração da nitidez dos estímulos visuais por alterações dos meios ópticos (alta ametropia e/ou anisometropia) e imagens não correspondentes recebidas pelos dois olhos (estrabismo).

1.4.1 Ambliopia por Privação

Denomina-se privação visual, quando uma doença ocular impede que o estímulo luminoso chegue à retina, prejudicando, portanto, o processo visual normal. Também pode ocorrer em razão de defeitos anatômicos da retina ou nervo óptico e desordens do movimento oculomotor. A privação que ocorre durante o período crítico de desenvolvimento visual pode causar ambliopia, e as principais causas são catarata congênita, ptose palpebral, nistagmos, alterações congênitas de nervo óptico, vítreo hiperplásico primário, entre outras.

A ambliopia causada por privação foi a primeira a ser estudada nos trabalhos pioneiros de Hubel e Wiesel. Os autores demonstraram que, ao se suturar a pálpebra de gatos privando o olho de receber estímulo visual, inúmeras alterações anatômicas e funcionais eram encontradas nas vias visuais corticais e que estas alterações eram mais drásticas quanto mais precoce, intensa e prolongada fosse a privação (Wiesel and Hubel 1963b, Wiesel and Hubel 1963a, HUBEL and WIESEL 1964).

Estudos realizados em gatos (HUBEL and WIESEL 1964) e em macacos (LeVay, Wiesel and Hubel 1980, Le Vay et al. 1980) mostraram que a alteração primária da privação visual monocular é a mudança das colunas de dominância ocular corticais para o olho que recebe estimulação normal (Figura 10).

Em gatos, durante a fase mais sensível do período crítico, um dia de privação leva a discreta redução de visão. Dois a três dias levam à redução visual, proporcionalmente, muito mais grave, e as privações de mais de 6-10 dias levam ao deslocamento total das células da coluna de dominância ocular para o lado do olho oposto, com grave redução de visão. No macaco, este período de maior sensibilidade vai de 3 semanas a 3 meses (Hubel and Wiesel 1970, Olson and Freeman 1975, Adams and Horton 2009).

Para efeitos gerais, Davida Teller (Teller 1997) sugere tomar como base o desenvolvimento estudado em macacos e fazer a conversão, de semanas para meses, para se comparar o desenvolvimento visual humano ao deles. Um ano dos macacos equivaleria a 4,3 anos de uma criança humana.

Figura 10 - Autorradiografia de campo escuro, mostrando a diminuição das colunas de dominância ocular no córtex visual de um macaco relacionadas ao olho privado desde o nascimento (D) e mostrando a expansão das colunas de dominância ocular relacionadas ao olho não privado (C)

Fonte: Reproduzido de Robert Lent, Cem Bilhões de Neurônios, 2 ed.

Além das alterações em V1, Hubel e Wiesel também descreveram alterações morfológicas no CGL associadas à ambliopia por privação. As células que recebiam inputs do olho privado tornaram-se menores e mais pálidas do que as células do olho não privado. Além disso, a razão entre o tamanho das células do CGL do olho privado e do olho não privado correlacionava-se com a razão da área das colunas de dominância ocular entre os dois olhos (Von Noorden 1973, Hubel et al. 1977, Headon et al. 1981, Headon et al. 1985).

A mudança inicial das células do CGL após a oclusão do olho foi de hipertrofia destas células do olho não acometido. Houve aumento de, aproximadamente, 25% do número de células que seriam responsáveis por sustentar uma arborização axonal mais extensa em suas bandas de dominância ocular mais largas no córtex visual. Os autores também estudaram o efeito do fechamento palpebral mais tardio. Eles detectaram que o efeito sobre o tamanho das faixas das colunas de dominância ocular cortical foi muito reduzido quando o fechamento ocorria após 10 semanas de idade, assim como a diferença de tamanho

entre as células do CGL (Headon et al. 1985, Hubel and Wiesel 1970). Portanto, 3 meses seriam o fim do período crítico de mudanças corticais no macaco o que corresponderia a, aproximadamente, 18 meses de vida no homem (Marg 1982).

Quando há fechamento palpebral tardio, após 6-7 meses de idade, nota-se pouca diferença entre a quantidade de células do CGL relacionadas aos dois olhos. Entretanto, quando se compara com as células PC de indivíduos normais encontram-se células 30% menores. Inicialmente, isto não é percebido, porque há uma redução igual das células do olho não privado; o que mostra que o período crítico de desenvolvimento não terminou, mas é susceptível a diferentes mudanças no sistema visual (Headon et al. 1985).

Abrir simplesmente o olho suturado desde o nascimento não causa re-expansão das colunas de dominância ocular ou recuperação do tamanho das células do CGL. Entretanto, se o olho primeiramente ocluído for aberto e o outro suturado (sutura reversa), as colunas expandem-se e as células igualam-se em tamanho. Mas, ao comparar com indivíduos normais, vê-se que esse fato deve-se à hipertrofia das células pela nova oclusão e não por recuperação das células antes acometidas (Blakemore, Vital-Durand and Garey 1981, Von Noorden and Crawford 1978, Headon et al. 1985).

Os modelos animais trouxeram importantes dados do impacto orgânico causado pela privação visual precoce e os impactos funcionais secundários são vários. Todavia, as comparações estritas do modelo animal com as dos humanos devem ser analisadas cautelosamente. Diversos autores alertam que não só a estrutura cerebral em si difere entre as espécies, mas também a privação, no casos dos modelos animais, é conhecida e controlada, diferente da maioria dos casos nas crianças em que opacidades variadas ou até múltiplos fatores podem estar envolvidos nesse tipo de ambliopia (Kandel, Grattan and Bedell 1980, Barrett, Bradley and McGraw 2004).

À vista disso, a privação que acontece, precocemente, em crianças leva a ambliopias com diferentes impactos para diversas funções visuais dependendo de sua gravidade e tempo de aparecimento já que, como foi visto anteriormente, existem períodos críticos de desenvolvimento diferentes para cada uma destas funções (Lewis and Maurer 2005).

No caso da privação precoce por catarata congênita, Lewis e colaboradores descrevem que, para a visão de baixa ordem, as funções visuais que se

desenvolvem mais precocemente (frequência crítica de fusão (CFF), SC de baixas frequências espaciais, campo visual central) são menos afetadas que as funções que se desenvolvem mais tardiamente (acuidade de grades, SC de médias e altas frequências espaciais e campo visual periférico); que o estímulo visual precoce é necessário para preservar a infraestrutura neural para o aprendizado visual posterior; que o desenvolvimento, tanto da via dorsal como ventral, além de V1 dependem desses estímulos e que há múltiplos períodos sensíveis durante os quais a experiência pode influenciar o desenvolvimento visual (Bowering et al. 1997, Ellemberg et al. 1999b, Ellemberg et al. 2000, Lewis and Maurer 2009).

A ambliopia por privação, por ser frequentemente causada por alterações visuais precoces, tem potencial para ocasionar profundas modificações anatômicas do circuito visual e, por isso, é a que tem maior impacto na acuidade visual e em outras funções visuais. Estudos em crianças apontam que somente com diagnóstico e reversão precoce das causas de privação (de 3 a 6 meses de idade) há maior chance de reversão da ambliopia com melhor desenvolvimento das funções visuais. Seu tratamento é desafiador e os resultados, em geral, aquém do esperado, com alta taxa de insucesso (Marg 1982, Billson, Fitzgerald and Provis 1985, Birch and Stager 1996, Hamm et al. 2018, Hamm et al. 2017).

Figura 11 - Corpo Geniculado Lateral. (A) CGL ipsilateral de olho suturado de um macaco privado do nascimento aos 34 dias de vida. Células das camadas parvocelulares 4 e 6 do olho não privado mostram hipertrofia, e as camadas PC 3 e 5 do olho privado estão intactas. (B) CGL normal de um macaco de 273 dias de vida. (C) CGL ipsilateral de macaco após 2 meses de privação iniciada aos 271 dias de vida. Há pouca diferença entre as lâminas dos olhos privado e não privado, mas as células em ambas as lâminas OC são 25%-30% menores que o normal

Fonte: Modificado de (Headon et al. 1985).

1.4.2 Ambliopia por Anisometropia

A anisometropia é a diferença do estado de refração entre os dois olhos de, pelo menos, 1 dioptria (DK 1996). Tem prevalência de 2%-4,7% em crianças e pode ser do tipo miópica, astigmática ou hipermetrópica. O tipo de anisometropia mais comum é controverso (miópica ou hipermetrópica) e parece variar dependendo da faixa etária, grupo étnico e de patologias associadas (de Vries 1985, Guzowski et al. 2003, Huynh et al. 2006, O'Donoghue et al. 2013) mas, sabidamente, é mais prevalente em indivíduos com altas ametropias (Barrett, Bradley and Candy 2013).

A anisometropia hipermetrópica é a mais passível de causar ambliopia, já que a retina do olho mais amétrope nunca recebe uma imagem clara e definida, pois a fóvea do olho emétrope está focada, não havendo estímulo acomodativo para ajustar o foco do olho mais hipermétrope. Já na anisometropia miópica, o olho mais amétrope pode ser usado para a visão de perto, prevenindo ambliopias mais profundas (Copps 1944, Von Noorden and Campos 2002, Toor, Horwood and Riddell 2018, Wang and Ciuffreda 2006).

A anisometropia pode, portanto, representar uma forma moderada de privação do estímulo visual, já que o olho mais amétrope é privado de receber estímulo de boa qualidade na retina. Alterações anatomofuncionais semelhantes à privação são, portanto, esperadas na ambliopia por anisometropia (Levi, McKee and Movshon 2011, McKee, Levi and Movshon 2003).

Tanto na anisometropia como na privação há uma “desconexão” parcial do olho afetado com o córtex visual primário, havendo competição neuronal anormal. Ao passo que em animais normais, a maioria dos neurônios corticais respondem à estimulação dos dois olhos, nos animais que foram submetidos a oclusão ou desfoque da imagem de um dos olhos a proporção de neurônios corticais respondendo aos estímulos do olho privado é muito menor. Há também clara evidência de déficit de acuidade neural na anisometropia e na privação. Ou seja, os neurônios corticais que ainda respondem aos estímulos do olho privado tendem a ter campos receptivos difusos e insensíveis e, portanto, geram pior resolução espacial e sensibilidade ao contraste (Sengpiel and Blakemore 1996, Hubel et al. 1977, Movshon et al. 1987).

Acredita-se que o borramento retiniano causado pela anisometropia afete, sobretudo, a transmissão de inputs de alta frequência espacial, como essa função é

desenvolvida mais tardiamente, esse borramento não causaria déficit cortical do processo visual até que se exceda o “blurring” neural levando a desbalanço binocular neural o que poderia contribuir para poupar algumas funções visuais em relação a outros tipos de ambliopia.

Há uma discussão, ainda sem resposta, sobre a associação entre anisometropia e ambliopia pois, em geral, diagnosticam-se as duas condições ao mesmo tempo e tardiamente (Abrahamsson, Fabian and Sjostrand 1990). Fica a dúvida de qual condição surgiu antes, já que se sabe que, naturalmente, há um período de ametropia ao nascimento e que o processo de emetropização acontece até os 2 primeiros anos de vida.

Alguns autores acreditam que somente o borramento causado pela anisometropia não seria suficiente para causar ambliopia em todos os sujeitos e propõem que outras hipóteses sejam aventadas para a frequente associação entre as duas patologias, por exemplo, que uma possível privação precoce (alterações oculares) cause ambliopia e falha na emetropização e que estas levem à anisometropia. A resposta a estas hipóteses só será possível com o acompanhamento longitudinal das crianças desde seu nascimento, procurando informações sobre alterações oculares, estado refracional e binocularidade, o que, metodologicamente, não é simples de ser realizado (Barrett et al. 2013).

A gravidade da ambliopia não é diretamente relacionada à magnitude do grau refracional em si, mas, sim, à diferença de grau entre os dois olhos. Levi e colaboradores (Levi et al. 2011) demonstraram que a AV cai rapidamente com o aumento da magnitude da anisometropia, mas, que o mesmo só acontece em altas isoametropias com graus refracionais muito elevados ($>15D$), sugerindo que outros mecanismos além do ofuscamento (fator óptico), sobretudo as interações binoculares anormais (fator neural), estejam envolvidos no risco de ambliopia além da privação (Helmholtz 1966). Também nesse estudo demonstrou-se, após a análise de regressão linear, que o impacto na AV com o aumento da anisometropia é maior nas aniso-hipermetropias que nas anisomiopias (Figura 12).

Figura 12 - Gravidade da ambliopia (AV LogMAR) como função da magnitude da anisometropia (D). Valores positivos na abcissa indicam aniso-hipermetropia, valores negativos representam anisomiopia, em indivíduos sem estrabismo manifesto

Fonte: (Barrett et al. 2013).

Embora as alterações de qualidade dos inputs recebidos por olho, na anisometropia ambos os olhos recebem imagens congruentes, ou seja, ao contrário do estrabismo não há estímulo de áreas retinianas não correspondentes. Há supressão somente foveal, mas a periferia continua funcionando (Harrad 1996, Harrad and Hess 1992). Por isso, classicamente a ambliopia anisométrica pura leva a déficits de acuidade visual compatíveis com a perda de sensibilidade ao contraste, mas com visão binocular relativamente poupada (Muckli et al. 2006, Birch 2013, Weakley 2001).

Cerca de 70% dos amblíopes por anisometropia pura têm estereopsia mensurável ($\geq 140''$ de arco), e as anisomiopias são as que permitem melhor desempenho (Levi et al. 2011, Levi 2006).

É importante lembrar que a anisometropia, sobretudo a hipermetrópica, é com frequência associada a microtropias, síndrome de monofixação e estrabismo, o que causa ambliopia de causa mista com distúrbio visual que será abordado a seguir (Von Noorden and Campos 2002, Harwerth et al. 1990).

A anisometropia pura é responsável por, aproximadamente, 1/3 dos casos de ambliopia (Pai et al. 2012) e esta apresenta melhor prognóstico, com recuperação, por vezes, surpreendente da AV somente com o uso da correção óptica adequada e mesmo em tratamentos mais tardios (Cotter et al. 2006). Estudos demonstram que a presença de função binocular preservada ou pouco alterada é fator importante para a recuperação do sistema, ainda que as mesmas pesquisas mostrem que, além do tratamento oclusivo clássico monocular, outras formas de tratamento com estímulo binocular balanceado (dicóptico) sejam ideais para restabelecer completamente as funções visuais normais (Hess, Mansouri and Thompson 2011, Li et al. 2015, Birch et al. 2015, Zhao et al. 2017, Gaier and Hunter 2017).

1.4.3 Ambliopia por Estrabismo

O estrabismo é a condição em que há desvio de um dos olhos com perda do paralelismo ocular fazendo com que um olho dirija-se ao objeto de interesse e o outro não. Como consequência os olhos não recebem imagens iguais obrigando o sistema visual a se adaptar a essa alteração (Von Noorden and Campos 2002).

Quando o sistema visual está completamente formado (fase adulta), a percepção de imagens em pontos não correspondentes pelos dois olhos implica em diplopia ou visão dupla. Já quando o sistema visual está em seu período crítico de desenvolvimento (infância), o cérebro utiliza mecanismos para evitar a diplopia ou rivalidade, inibindo a ativação das vias retinocorticais originárias da fóvea do olho desviado. Se, por um lado, isso evita a diplopia, por outro, causa reestruturação dos circuitos visuais corticais que causam ambliopia.

Nas ambliopias por estrabismo, as colunas de dominância ocular corticais mantêm-se estruturadas mesmo nos casos de ambliopia moderada (Smith 1981, Kiorpes et al. 1998, Baker et al. 2007). Somente nos casos de ambliopias profundas

e precoces é que se encontraram relatos de alteração das colunas de dominância (Crawford and von Noorden 1979, Kiorpes et al. 1998, Crawford and Harwerth 2004, Tychsen, Wong and Burkhalter 2004). Os estudos são contraditórios sobre se há ou não alterações expressivas no corpo geniculado lateral de pacientes estrábicos (Gillard-Crewther and Crewther 1988, Ikeda and Wright 1976).

Apesar de o aparato celular cortical estar relativamente preservado há alteração funcional no sistema. Há supressão ativa e profunda do olho normal sobre o olho desviado, a correspondência retínica é completamente perdida e as interações celulares estão alteradas. Estudos mostram que as interações excitatórias para o olho desviado permanecem desativadas, mas as inibitórias não, mesmo após a correção da posição do olho desviado, caracterizando supressão cortical ativa e o desequilíbrio entre as colunas celulares corticais com perda das conexões binoculares horizontais entre as colunas de dominância ocular em V1 (Sengpiel, Blakemore and Harrad 1995, Sengpiel et al. 1996, Smith lii et al. 1997, Tychsen et al. 2004, Wong, Burkhalter and Tychsen 2005, Tychsen et al. 2008).

Achados recentes sugerem uma desorganização cortical mais profunda do arranjo cortical na ambliopia por estrabismo. Costa e colaboradores demonstraram por meio de avaliação psicofísica e por ressonância nuclear magnética funcional (RNMf) que a assimetria inter-hemisférica do processamento dos “inputs” magno e parvocelulares é ausente em adultos com ambliopia por estrabismo e mantém-se normal na ambliopia anisométrica (Costa et al. 2016).

O estrabismo causa modificação ou perda da conectividade entre as vias de informações espaciais corticais, levando a deficiência da integração de contornos/formas por alteração da somação espacial e das inibições laterais dos estímulos recebidos. Há distorção da visão espacial que interfere em inúmeras tarefas visuais discriminativas, incluindo a acuidade visual de resolução, acuidade visual de Vernier (precisão de alinhamento) e o fenômeno de embaralhamento (“crowding”) (Hess, Campbell and Greenhalgh 1978, Levi and Klein 1985, Hess and Holliday 1992, Hess et al. 1999, Bonnef, Sagi and Polat 2007, Chung, Li and Levi 2008) (Figura 13).

Figura 13 - Precisão de alinhamento disposto graficamente como função do tamanho do estímulo (em minutos de arco). Símbolos brancos são os resultados do olho controle e os símbolos pretos resultados do olho amblíope

Fonte: Adaptado de (Hess and Holliday 1992).

Há alteração na capacidade integrativa dos estrábicos. No córtex normal, neurônios com preferência a estímulos similares tendem a ativar impulsos elétricos, sincronicamente, quando estimulados de modo simultâneo. Esta sincronização é importante na ligação (“binding”) da atividade de vários neurônios detectores de características que representam contornos globais, superfícies ou objetos em representações coerentes. Em gatos estrábicos, não há essa sincronização em V1 por déficit de conectividade entre as colunas de dominância ocular (König et al. 1993, Lowel and Singer 1992). Os neurônios do olho dominante têm maior sincronização entre si que os do olho estrábico, sobretudo, para estímulos de alta frequência. Esta alteração na integração temporal dos estímulos do olho amblíope pode contribuir para a baixa de acuidade visual, distorções perceptuais e o fenômeno de “crowding”. Mesmo pacientes estrábicos sem ambliopia ou com normalização da acuidade visual após tratamento, têm pior desempenho nas atividades relacionadas à discriminação espacial (Kovacs et al. 2000, Piano, Bex and Simmers 2016, Piano, Bex and Simmers 2015).

Nos estrábicos, não há facilitação binocular para nenhum tipo de estímulo, a supressão é constante e muito poderosa: provavelmente, seja uma forma modificada de supressão de rivalidade binocular (Harrad 1996). Há supressão também na fóvea do olho normal quando o amblíope fixa e, por isso, a acuidade visual não é

relacionada exatamente com a supressão. Assim, é a supressão que leva à ambliopia no indivíduo estrábico e não ao contrário, pois a inatividade do sistema pode interferir no processo de desenvolvimento sináptico (Sengpiel and Blakemore 1996).

A visão binocular está alterada no estrabismo, pois cada um dos olhos recebe estímulos diferentes. Para que essa incongruência de informações não cause diplopia ou rivalidade, é necessário que o córtex suprima, pelo menos, a visão central do olho desviado para minimizar esses distúrbios visuais. Com isso, há impacto na visão e somação binocular (melhora na capacidade visual binocular comparada à monocular), na capacidade de discriminação de disparidade e visão de profundidade com alteração da acuidade visual estereoscópica (estereopsia) e até na estabilidade postural (Hubel and Wiesel 1965, Barlow, Blakemore and Pettigrew 1967, Blakemore 1976, Sireteanu 1982, Crawford, Pesch and Von Noorden 1996, Norcia et al. 2009, Hoyt 2005, Baker et al. 2007, O'Connor et al. 2010, Wong 2012, Birch 2013, Zipori et al. 2018).

A sensibilidade ao contraste na ambliopia estrabísmica é menos afetada que na ambliopia por privação ou anisometropia com alteração, sobretudo, nas altas frequências espaciais. Um trabalho marcante de Hess e colaboradores (Hess, Campbell and Zimmern 1980) mostrou diferenças significativas entre as respostas de diferentes tipos de ambliopia quando os estímulos eram apresentados em regiões diferentes da retina. Amblíopes por estrabismo apresentam redução significativa para a sensibilidade ao contraste central, que piora com o aumento da frequência espacial, e não há alteração para estímulos periféricos. Diferentemente, dos amblíopes por anisometropia, que apresentaram uma redução da sensibilidade ao contraste muito mais acentuada, tanto para estímulos apresentados na área central como na periferia da retina (Gstalder and Green 1972, Hess and Bradley 1980, Hess et al. 1980) (Figura 14).

A ambliopia causada por estrabismo tem, portanto, impacto sobretudo na acuidade visual e na visão binocular, e a sensibilidade ao contraste está relativamente poupada (Birch 2013, Hess and Bradley 1980).

Figura 14 - Comparação entre amblíopes por estrabismo e anisometropia. Redução da SC de luminância (apresentada como elevação na razão do limiar de sensibilidade) para estímulos centrais e periféricos em função da frequência espacial testada

Fonte: Recuperado de (Hess et al. 1980).

T_F : Frequência temporal; HZ: Hertz; c/deg: ciclos por grau

1.4.4 Ambliopia Mista

Ambliopia é considerada mista quando há dois fatores ambliopiogênicos envolvidos. É frequente a combinação de anisometropia e estrabismo, sobretudo, na esotropia parcialmente acomodativa, microtropia e síndrome de monofixação (Von Noorden and Campos 2002, Weakley 2001). O quadro clínico será a combinação gerada pelas duas alterações (estrabismo e anisometropia) que resulta em ambliopia mais grave com déficits semelhantes das funções visuais (acuidade visual, sensibilidade ao contraste e visão binocular), ou seja, há exacerbação dos padrões de perda de acuidade visual e sensibilidade ao contraste e, tipicamente, extinção da estereopsia. A magnitude do impacto em cada função visual vai depender do início concomitante ou em diferentes momentos de cada alteração (Wong 2012).

Levi e colaboradores fizeram análise estatística nesse grupo de ambliópes e determinaram a probabilidade estatística cumulativa de se desenvolver ambliopia, como uma função do valor absoluto de anisometropia e sua associação com estrabismo. As curvas encontradas comprovam que há risco alto de desenvolver ambliopia nos casos de anisometropia hipermetrópica associada a estrabismo (Figura 15).

Figura 15 - Probabilidade cumulativa de ser ambliope (definido como AV 20/40 ou pior) como uma função do valor absoluto de anisometropia

Fonte: (Levi et al. 2011).

Um estudo comparando a acuidade visual de resolução, acuidade de Vernier, acuidade de grades, sensibilidade ao contraste e função binocular de adultos com ambliopias de diferentes etiologias (11 categorias) com indivíduos controles revelou duas dimensões principais de variação do desempenho visual da amostra com ambliopia: uma relacionada às medidas de acuidade visual (optotipos, Vernier e grades) e a outra relacionada às medidas de sensibilidade ao contraste (Pelli-Robson e sensibilidade ao contraste de bordas). Os autores demonstraram diferentes distribuições de perda visual para distintas categorias de ambliopia e sugeriram que duas consequências de condições associadas – redução de resolução e perda de binocularidade – determinam o padrão de déficit visual (McKee et al. 2003). Ou seja, a presença de anisometropia impacta mais as medidas de acuidade visual e sensibilidade ao contraste, e o estrabismo impacta a acuidade

visual e a estereopsia e funções de localização espacial que requerem integração binocular. A presença dos dois fatores, concomitantemente, leva a um quadro mais grave com déficits combinados (Figura 16).

Figura 16 - Localizações médias de 11 categorias clínicas definidas em um espaço de dois fatores (acuidade de resolução e sensibilidade ao contraste). As barras diagonais mostram um erro padrão medido ao longo do eixo principal. Estas são consistentes com a diferença significativa entre os grupos identificados por análise de permutação

Fonte: Adaptado de (McKee et al. 2003).

1.5 Outras áreas corticais e funções complexas afetadas pela ambliopia

A ambliopia é, portanto, uma desordem neural que resulta de estímulo cerebral anormal durante períodos críticos do desenvolvimento (Wong 2012). Diversos estudos comprovam que a principal área cortical afetada pela ambliopia é o córtex visual estriado (V1). Há diminuição de neurônios binoculares e dos neurônios responsáveis pelo olho ambliope em V1, além de supressão binocular ativa (Horton and Hocking 1996, Hubel et al. 1977, Kiorpes 2006, Kiorpes et al. 1998, Kiorpes and McKee 1999, Movshon et al. 1987, Wiesel and Hubel 1963b, Wiesel 1982, Movshon and Vansluyters 1981, Tychsen et al. 2004).

Além dos principais déficits de processamento visual já bem conhecidos, trabalhos recentes demonstraram que os pacientes amblíopes apresentam alteração no processamento visual de funções corticais de alta ordem (Bi et al. 2011) como deficiência na integração de movimento (Simmers, Ledgeway and Hess 2005), percepção e processamento de forma e contorno global (Levi, Waugh and Beard 1994, Polat, Sagi and Norcia 1997, Levi et al. 2007, Hamm et al. 2014), alteração da percepção de alinhamento (acuidade de Vernier) e detecção de simetria (Hess and Howell 1977, Hou, Good and Norcia 2007). Também foram descritas alterações em tarefas que envolvem componentes atencionais de alta ordem como enumeração e rastreamento de objetos, piscar atencional prolongado, fenômeno de “crowding”, processo de leitura e tomada de decisão visual (Levi and Klein 1985, Sharma, Levi and Klein 2000, Popple and Levi 2008, Levi 2008, Mohr et al. 2010, Kanonidou, Proudlock and Gottlob 2010, Kugathasan et al. 2019, Farzin and Norcia 2011, Ho et al. 2006, Birch et al. 2019b).

Esses déficits visuais são também encontrados no olho não afetado (Levi and Klein 1985, Wong, Levi and McGraw 2001, Mansouri, Allen and Hess 2005, Kiorpes, Tang and Movshon 2006, Levi 2008, Hayward et al. 2011, Meier and Giaschi 2017) e durante a visão binocular (Kanonidou et al. 2010, Mirabella, Hay and Wong 2011, Thompson et al. 2011, Kelly et al. 2015), e o elemento comum a todas essas tarefas sensório-motoras afetadas é que elas não são limitadas à acuidade mas requerem tanto processamentos corticais locais como globais (Levi 2007, Mansouri and Hess 2006) e envolvem extração e segregação de um sinal do ruído de fundo (Levi, Klein and Sharma 1999, Norcia et al. 2005, Popple and Levi 2000), claramente, implicando em processos visuais de alta ordem (Webber 2018).

Estudos com neuroimagem como tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (Demer et al. 1997), ressonância nuclear magnética anatômica e funcional (Goodyear, Nicolle and Menon 2002, Hess et al. 2010, Li et al. 2007, Lv et al. 2008, Mendola et al. 2005, Muckli et al. 2006) e magnetoencefalografia (Joly and Frankó 2014) investigaram os locais e a extensão dos déficits corticais em humanos com ambliopia. O tipo de exame usado e os estímulos visuais apresentados são críticos para um padrão de resposta confiável.

Há estudos mostrando alterações de ativações tanto em V1 como em áreas extra-estriadas das duas vias do processamento visual do paciente amblíope (ventral: V2, V4, V8 e dorsal: área temporal média (MT)/V5) e que a transmissão da

atividade deste olho é, progressivamente, afetada quanto mais alto for o nível de processamento (Muckli et al. 2006, Hess et al. 2010, Li et al. 2007, Van Essen et al. 1992). Muckli e colaboradores (Muckli et al. 2006) mostraram redução progressiva da atividade nas áreas extra-estriadas V4+/V8 e complexo occipital lateral, área cerebral importante para o reconhecimento de objetos, durante a estimulação do olho ambliope com estímulos de grade de diferentes frequências espaciais.

Apesar desses estudos enfocarem na localização das alterações visuais, deve-se levar em consideração que a atividade cortical depende da interação constante entre diferentes áreas cerebrais sendo imperativo determinar se as áreas altas de processamento herdam anormalidades dos níveis inferiores de processamento ou se há alterações de desenvolvimento adicional no extra-estriado com consequências diretas no processamento visual (Simmers et al. 2005). Portanto, um melhor entendimento do processo exige investigação de como a ambliopia está associada a interações anormais entre as várias áreas cerebrais e como essas interações de “feedback” e “feedforward” são afetadas (Wong 2012, Mirabella et al. 2011). Para isso, é fundamental usar estímulos adequados para acessar cada local do processamento visual, de modo que estimulem a área a ser estudada mas que não ativem áreas mais precoces do processamento (Figura 17).

Além das alterações do processamento visual, pesquisas recentes vêm mostrando que a ambliopia leva a uma anormalidade do processamento cerebral multissensorial que persiste mesmo em condição binocular. Richards e colaboradores demonstraram em seus experimentos alterações na percepção audiovisual temporal, espacial e de discurso em indivíduos ambliopes indicando que a ambliopia determina alteração cerebral multissensorial e não só um acometimento visual unissensorial como vinha sendo definida (Richards, Goltz and Wong 2017, Richards, Goltz and Wong 2018a, Richards, Goltz and Wong 2018b).

Figura 17 - Modelo esquemático do caminho da informação visual no córtex. As pontas das setas indicam a direção da informação. Algumas setas apresentam pontas duplas indicando fluxo bilateral de informações

Fonte: Adaptado de (Pollen 1999).

LGN: corpo geniculado lateral; V1: córtex visual primário; V2, V3, V3A, V4, V4t: córtex visual extra-estriado; VP: córtex ventral intraparietal; MT: área temporal média; TEO: córtex occipitotemporal; IT: córtex temporal inferior

1.6 Lacunas na análise do processamento visual na ambliopia

Pensando nas características do processamento visual, na ambliopia como um modelo adequado para seu estudo e nas lacunas do conhecimento da doença, o uso de estímulos específicos pouco estudados para analisar os impactos da ambliopia nas vias do processamento visual elementar e complexo poderia contribuir para explicar tais questões.

1.6.1 Alterações visuais do olho de melhor visão

Estudos recentes vêm demonstrando diversas alterações funcionais no olho dominante do indivíduo amblíope (Meier and Giaschi 2017).

Inicialmente, pensou-se que o olho não acometido na ambliopia poderia ter desempenho melhor que o amblíope já que modelos de animais submetidos à privação mostraram maior área e ativação cortical dedicada aos neurônios do olho dominante (Freeman and Bradley 1980). Mas, estudos com melhor desenho metodológico mostraram que o olho dominante dos amblíopes não é normal. Não só seus limiares de acuidade visual encontram-se abaixo do normal quando comparados a olhos controles, mas também todas as outras funções visuais testadas, assim como o desempenho binocular desses indivíduos vêm mostrando pior desempenho, inclusive, após a normalização da acuidade visual com tratamento oclusivo (Varadharajan and Hussaindeen 2012, Kandel et al. 1980, Davis et al. 2008, Davis et al. 2006, Kovacs et al. 2000).

Diversos estudos tentam explicar as alterações das funções visuais dos olhos dominantes do indivíduo amblíope. Por enquanto as hipóteses mais aceitas são: (1) relacionadas ao impacto causado pela ambliopia no desenvolvimento e função do córtex binocular e (2) relacionadas aos mecanismos de adaptação cortical que tentariam equalizar a sensibilidade relativa de ambos os olhos que, conseqüentemente, levariam ao desempenho subnormal do olho dominante.

Conhecer as alterações visuais do olho dominante do indivíduo amblíope são de fundamental interesse. Primeiro, porque esse é o olho no qual o sujeito teoricamente confia sua visão na prática e, portanto, é imperativo saber quais são suas capacidades e limitações reais e o impacto final nas atividades visuais desse indivíduo. Segundo, porque implica em questões práticas metodológicas para o estudo da ambliopia e para melhor entender sua fisiopatogenia, definição e possibilidades de novos tratamentos. Inicialmente, os trabalhos não apontavam alterações no olho dominante dos indivíduos amblíopes. Por anos, este fato levou os pesquisadores a usarem esse olho como controle do olho amblíope. Isso não é metodologicamente adequado, já que não determina se esse olho está realmente normal pois não está sendo comparado com controle, assim como pode subestimar déficits encontrados nos olhos amblíopes já que estes podem estar sendo comparados a valores não normais. Existem inúmeras divergências em como

nomear esse olho, já que há evidências de que a função visual desse olho encontrasse alterada para alguns aspectos, denominá-lo como olho bom, olho normal, olho não ambliope como fora outrora não é adequado (Meier and Giaschi 2017).

1.6.2 Visão de Cores

A visão de cores é muito pouco estudada na ambliopia, e os poucos trabalhos pioneiros não encontraram alteração ou acharam dados inconsistentes nos pacientes ambliopes (Ball 1972, Bradley et al. 1986, Mangelschots et al. 1996). Estes trabalhos usaram testes para triagem de defeitos congênitos e profundos da visão de cores (Ishihara, HRR, F-100, D-15, 28-Hue) que apresentam baixa sensibilidade em comparação a outros testes disponíveis (Costa et al. 2006).

Os estímulos cromáticos são, preferencialmente, conduzidos pela via PC da via visual que está sabidamente alterada na ambliopia. Estudos apontam que, na ambliopia, há perda da projeção normal dos cones foveais do olho acometido com impacto direto na via PC e que há tanto alteração de sua via cromática como da acromática, sendo a primeira mais alterada quando usados estímulos cromáticos complexos (Mullen, Sankeralli and Hess 1996). Estudos com potencial visual evocado (PVE) cromático também sugerem sensibilidade cromática marcadamente pior nos pacientes ambliopes, tanto do olho acometido como do não afetado (Davis et al. 2006).

Assim, a visão de cores é um campo aberto para investigação dos efeitos da ambliopia nessa função visual. Testes psicofísicos computadorizados mais sensíveis para avaliação de visão de cores como o desenvolvido por Mollon e Reffin, o *Cambridge Color Test* (CCT) (Mollon and Reffin 1989), não foram utilizados em pacientes com ambliopia. Este teste usa como estímulo placas isocromáticas isentas de aspectos espaciais e tem rigorosa metodologia psicofísica com mudanças nos passos cromáticos que variam de acordo com as respostas do indivíduo testado de forma sensível para permitir medidas de limiar. O CCT é programado para testar, simultaneamente, os três eixos de cones isolados (vermelho, verde e azul), permitindo, assim, análise mais refinada das vias visuais envolvidas no processo cromático (verde-vermelho: PC; azul-amarelo: KC) (Ventura et al. 2004, Ventura et al. 2003b, Costa et al. 2008).

1.6.3 Sensibilidade ao Contraste de Diferentes Níveis de Complexidade

A sensibilidade ao contraste (SC) espacial de luminância é a capacidade de nosso sistema visual definir bordas de diferentes luminâncias ao longo do espaço, que é uma das tarefas visuais mais estudadas para avaliação das vias visuais.

A SC não reflete uma função única e, por isso, o uso de estímulos adequados permite estudar a atividade de áreas específicas da via desde a retina até áreas visuais extra-estriadas. Como há alterações conhecidas na sensibilidade ao contraste na ambliopia, seu estudo de forma orientada pode dar informações valiosas sobre como a ambliopia afeta diferentes áreas do processamento visual. A aplicação de testes de sensibilidade ao contraste espacial de distintos níveis de complexidade podem mapear o processamento visual de contraste em pacientes amblíopes.

Diversas técnicas e estímulos foram estudados para avaliar a sensibilidade ao contraste cortical (Barbeito, Bedell and Flom 1988, Barnes et al. 2001, Crawford and Harwerth 2004, Hamm et al. 2014, Kiorpes and McKee 1999, Li et al. 2007, Liao et al. 2016, Mullen et al. 1996, Zele et al. 2007). Protocolos de avaliação psicofísica de estímulos de diferentes complexidades que acessem a ativação dos diferentes pontos de processamento visual cortical podem ser montados em softwares como o *Psykinematix* (versão 1.4.3 da Kybervision Consulting R&D - Montreal, Quebec, Canada)(Beaudot 2009), que permitem construir estímulos puros de luminância de diferentes frequências espaciais, embebidos em distintos ruídos/envelopes de contraste.

Protocolos de contraste espacial de luminância com estímulo de grades senoidais de diferentes frequências espaciais permitem avaliar esse estímulo visual elementar que é, sabidamente, processado na retina e em V1. Existem inúmeros trabalhos prévios que mostram déficit do processamento de contraste de altas frequências espaciais em ambliopia e, por isso, estes testes servem de controle para novos estímulos testados (Gstalder and Green 1972, Hess et al. 1980, Hess and Howell 1977, Levi and Harwerth 1978).

Mais recentemente, estímulos de contraste de segunda ordem estão sendo estudados na ambliopia. Estes estímulos são definidos por contraste e não por luminância, como os de primeira ordem. Há evidências em psicofísica que as informações espaciais de primeira e segunda ordens sejam processadas de forma

independente (Schofield and Georgeson 2003). Para produzi-los, um estímulo de primeira ordem pode ser multiplicado por um ruído bidirecional circular gaussiano que pode ser de diversos tipos: branco, rosa, entre outros. O uso de textura como fundo para o estímulo a ser discriminado simula situação mais ecológica da visão de contraste real, afinal, o mundo não é visto em branco e preto e é preciso inibir todo o ruído/estímulo para extrair das cenas visuais o estímulo mais relevante. Dentre os tipos de ruído, o rosa ou ruído de $1/f$ parece ser o mais adequado ecologicamente por contemplar frequências espaciais intermediárias entre o ruído branco ($1/f^0$) e o ruído vermelho ou browniano ($1/f^2$), sem priorizar somente uma faixa de frequência, situação mais próxima das cenas reais da natureza que combinam inúmeras frequências espaciais com predomínio de frequências médias (Apêndice 1). A FSC dos estímulos de segunda ordem são de baixa sensibilidade quando comparados a FSC de primeira ordem (Schofield and Georgeson 2003, Field 1987).

O processamento desse tipo de estímulo é considerado de segunda ordem na via visual e acredita-se ser processado na área extra-estriada V2 (Huang and Chen 2014, Reynaud et al. 2014, Hallum and Movshon 2014, Ellemberg, Allen and Hess 2006, Wong and Levi 2005).

Ambliópes humanos (Hess et al. 1999, Kovacs et al. 2000) e primatas (Kozma and Kiorpes 2003) mostram dificuldade para detectar contornos em ruído. Muito se discute se essa dificuldade é consequência de anormalidades de baixa ordem (baixa de acuidade visual ou incerteza posicional, por exemplo) e se acontece igualmente em ambliópes anisométropes e estrábicos.

Ambliópes também apresentam anormalidades na integração de orientação global e movimento global em ruído (Simmers et al. 2005) e estas anormalidades são mais intensas com estímulos de segunda-ordem que com estímulos de primeira-ordem. Como estas alterações envolvem estágio de processamento global (em particular, de segunda-ordem) que ocorre em áreas específicas do córtex extra-estriado (Dumoulin et al. 2003), vem sendo sugerido que o córtex extra-estriado esteja afetado de forma primária na ambliopia (Aaen-Stockdale, Ledgeway and Hess 2007, Gao et al. 2015, Hamm et al. 2014). Portanto, o contraste de segunda ordem pode ser usado para avaliar a área extra-estriada V2 em ambliópes já que há indícios de supressão binocular robusta em pacientes ambliópes em V1 e V2 sobretudo nos estrábicos, pois há uma degradação significativa do desempenho de integração de contornos comparados aos indivíduos normais (Kovacs et al. 2000,

Hess et al. 1999, Levi et al. 1999, Levi et al. 2007). Acredita-se que o uso desse tipo de estímulo poderia definir se o déficit da ambliopia é amplificado no córtex extra-estriado ao invés de ser somente passado adiante (Levi 2006).

Outro tipo de estímulo que pode ser usado para avaliação do processamento de forma na ambliopia é o contraste radial. É um estímulo de grade senoidal, multiplicado por um envelope gaussiano que pode ser apresentado em diferentes frequências espaciais.

A modulação de contraste deste estímulo varia senoidal ou cosenoidalmente na direção radial, considerando o centro do círculo como a origem do sistema de coordenadas polares (dos Santos et al. 2007, dos Santos, de Matos França and de Araújo Alves 2009). Existem fortes evidências baseadas em estudos psicofísicos e neurofisiológicos que o processamento da informação que ocorre em vias intermediárias (V4) e mais avançadas do circuito visual (áreas extra-estriadas) é modulado por filtros espaciais globais em coordenadas polares (Wilkinson et al. 2000, Wilkinson, Wilson and Habak 1998, Gallant et al. 1996, Hess et al. 1999, Simas, Nogueira and Santos 2005).

Sabe-se que os estágios iniciais do processamento de estímulos visuais não reconhece curvas (retina e V1) e que esse processamento só acontece a partir da área visual extra-estriada V4. As unidades neurais concêntricas de V4 formariam um “link” entre o processamento local de orientação de V1 e a percepção de formas complexas como faces em IT. Há evidências de alteração na discriminação de formas de modo global nos amblíopes, usando estímulos radiais e, portanto, estes estímulos podem ajudar a caracterizar o processamento visual em V4 em indivíduos amblíopes (Dallala, Wang and Hess 2010, Wilson, Wilkinson and Asaad 1997, Schiller 1995, Mirabella et al. 2011).

2 OBJETIVOS

1. Avaliar o impacto da ambliopia no processamento visual de discriminação de cor.
2. Avaliar o impacto da ambliopia em funções espaciais por meio de estudo de estímulos de contraste de diferentes níveis de complexidade (V1, V2 e V4).
3. Avaliar o impacto da ambliopia no olho dominante.
4. Avaliar se há impacto diferente nessas funções visuais em três subtipos etiológicos de ambliopia (estrabismo, anisometropia e mista).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Sujeitos

Foram examinados no Laboratório de Visão do Instituto de Psicologia da USP, 75 voluntários recrutados em clínica oftalmológica privada, com idade entre 7 e 40 anos, sendo 33 controles e 42 amblíopes (idade média pareada com os controles). No grupo dos amblíopes, havia 16 sujeitos com diagnóstico de ambliopia por estrabismo, 18 com ambliopia por anisometropia e 8 com ambliopia mista (estrabismo e anisometropia).

Exame oftalmológico completo com medida da acuidade visual em tabela ETDRS (logMAR), a determinação de olho dominante ou preferencial, refração dinâmica e estática sob cicloplegia com prescrição óptica adequada se necessário, avaliação completa da motilidade ocular extrínseca e visão binocular com medida de desvio ocular e medida de acuidade visual estereoscópica (Titmus Test), biomicroscopia, reflexos pupilares, análise ectoscópica e mapeamento de retina sob dilatação pupilar foram realizados.

Todos os pacientes e controles foram submetidos a todos os testes propostos em uma única sessão de exames. Os testes foram monoculares, iniciando-se com o olho dominante tanto no grupo dos amblíopes como dos indivíduos controles.

Todos os voluntários concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Plataforma Brasil), sob o número de protocolo 66767317.5.0000.5561.

3.2. Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para o grupo controle foram:

- Acuidade visual de optotipos (≤ 0.0 logMAR) e estereopsia (40"/arco) normais com correção óptica se necessária;
- Ausência de estrabismo permanente ou intermitente e/ou perturbações binoculares; e
- Ausência de outras patologias oculares.

Os critérios de inclusão para o grupo dos amblíopes foram:

- Redução de acuidade visual de optotipos (em, pelo menos, 1 dos olhos de 1 oitava ou presença de uma diferença interocular de visão maior ou igual a 0,1 logMar);
- Tratamento prévio e finalizado de ambliopia com resultado estável há mais de 6 meses;
- Estrabismo (heterotropias, com ou sem tratamento cirúrgico prévio);
- Diferença interocular significativa de erro refracional (acima de 1,5 dioptrias esféricas e/ou 1,0 dioptria cilíndrica); e
- Ausência de outras patologias oculares.

3.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para o grupo dos amblíopes foram:

- Ambliopia por privação;
- Cirurgias oculares prévias exceto para correção de estrabismo;
- Acuidade visual menor que 0.8 logMar e maior que 0.1 logMAR;
- Altas ametropias (equivalente esférico maior que 12 dioptrias);
- Déficit neurológico e/ou cognitivo evidente;
- Uso de medicamentos de ação no sistema nervoso central; e
- Falta de colaboração para a realização de toda a série de exames.

Os critérios de exclusão para o grupo dos controles foram:

- Altas ametropias (equivalente esférico maior que 12 dioptrias);
- Déficit neurológico e/ou cognitivo evidente;
- Uso de medicamentos de ação no sistema nervoso central; e
- Falta de colaboração para a realização de toda a série de exames.

3.4 Material e Métodos da Discriminação de Cromaticidade

3.4.1 Equipamento

Para avaliar a capacidade de discriminação cromática, utilizou-se a versão comercial do *Cambridge Color Test* (CCT v2.0 - Cambridge Research Instruments, Rochester, UK)(Mollon and Reffin 1989), instalada em microcomputador (Dell Dymension XTC - 600), com placa gráfica VSG 2/5 (Cambridge Research Instruments, Rochester, UK). Os estímulos foram gerados em monitor colorido de alta resolução, Sony FD Trinitron modelo GDM-F500T9.

3.4.2 Estímulos

Os estímulos são semelhantes aos que constituem as placas pseudoisocromáticas do teste de Ishihara. O alvo consiste de uma letra "C" que difere em cromaticidade do fundo (coordenadas 0.1977, 0.4689 em u'v' do espaço de cor CIE 1976) visto a 3 metros. A abertura da letra subtende 1° de ângulo visual a esta distância.

O alvo e o fundo são constituídos de pequenos círculos com variados tamanhos e com seis níveis de luminância entre 8 e 18 cd/m² aleatoriamente distribuídos. Estas duas táticas garantem que o sujeito detecte o alvo apenas pela diferença de cromaticidade, impossibilitando-o de usar artefatos de contorno ou de diferenças de luminância (Figura 18).

Figura 18 - Ilustração de estímulo pseudoisocromático com formato de letra "C" de Landolt usado no CCT. A abertura do C pode aparecer para uma das quatro posições cima, baixo esquerda e, direita

3.4.3 Procedimentos

Com o sujeito sentado confortavelmente a 3 metros do monitor, instruções são oferecidas e as avaliações iniciam-se. As medidas psicofísicas com o teste do melhor olho (olho preferencial do paciente amblíope e o olho dominante nos controles) foram iniciadas. Após a aplicação de toda a bateria, o outro olho foi testado. A oclusão realizada com oclusor oftalmológico de contato (Oftan, SP, Brasil) e após a oclusão, o sujeito permanece 5 minutos em iluminação de teste para adaptação (luminância média de 50 cd.m²). O mesmo período é oferecido após a troca de olho do oclusor.

O alvo é apresentado, aleatoriamente, em uma de quatro direções: superior, inferior, direita e esquerda, durante 6 segundos. Durante este intervalo de tempo, o sujeito pressiona um dos quatro botões da caixa de resposta (CT6 - Cambridge Research Instruments, Rochester, UK), correspondente à direção da abertura da letra “C”. A vantagem do controle computadorizado é que a diferença de cromaticidade entre o fundo e o alvo pode ser dinamicamente ajustada, de acordo com o desempenho do sujeito (Figura 19).

Figura 19 - Caixa de respostas CT6

No início da testagem, o alvo apresenta uma cor saturada e, utilizando metodologia psicofísica da escada (variação do método de limites em que séries de estímulos ascendentes e descendentes são alternadas, aleatórias e realizadas em uma mesma tentativa – o limiar será a média aritmética dos pontos de reversão registrados entre os aumentos e decrementos progressivos da intensidade do estímulo), obtém-se limiar entre as cromaticidades do alvo e do fundo, ou seja, a

diferença mínima entre as cromaticidades necessária para que o sujeito possa informar a orientação da letra “C”.

Utilizou-se a versão reduzida chamada de Trivector do CCT, onde o alvo difere do fundo percorrendo três linhas teoricamente significantes dentro do espaço de cor, ou seja, as linhas de confusão protan, deutan e tritan, testando, respectivamente, os cones para comprimentos de onda longo, médio e curto. A apresentação é aleatória, ocorre simultaneamente nestas três linhas e, periodicamente, um alvo controle é apresentado para avaliar a confiabilidade das respostas.

3.5 Materiais e Métodos da Sensibilidade ao Contraste Espacial de Grades e Radial

A avaliação psicofísica da sensibilidade ao contraste foi realizada por meio de três testes de diferentes complexidades: medida da sensibilidade ao contraste de luminância, medida da sensibilidade ao contraste de segunda ordem e da sensibilidade ao contraste radial. Detalhamentos sobre os equipamentos, estímulos e procedimentos utilizados serão descritos a seguir.

3.5.1 Equipamento

A avaliação psicofísica foi executada no sistema Psykinematix versão 1.4.3 da Kybervision Consulting R&D (Montreal, Quebec, Canada), instalado em um computador IMAC, OSX 10.8.3 (Apple, USA) de 21 polegadas, com resolução de 1920 x 1080 pixels, 32 bites de cor, disposto a uma distância de 60 cm do observador. A geração dos estímulos tem como base uma placa gráfica NVIDIA GeForce CT640M. O sistema Psykinematix usa um sistema de bit-stealing que proporciona resolução de luminância de 10.8b bits.

O espectro de emissão dos canhões de fósforos verde, vermelho e azul, bem como a luminância são medidas separadamente a cada 4 semanas e a correção gama aplicada para as devidas correções, se necessário. Todo o procedimento de calibração é realizado com um espectroradiômetro calibrado (CRS SpectroCAL, Rochester, UK).

3.5.2 Medida do Contraste de Luminância

Os estímulos visuais foram desenvolvidos e apresentados pelo software Psykinematix (Kibervision, 1.4.1, Tokyo, Japan), que usa um sistema de bit-stealing que proporciona resolução de luminância de 10.8b bits, gerando 1.782 níveis de cinza). Consta de dois estímulos separados, lateralmente, por sete graus, de grades de ondas senoidais de cinco frequências espaciais diferentes (0,4; 1,6; 3,2; 6,4 e 12,8 cpq). Uma função Gabor com atenuação de -3 dB, e um desvio padrão a 1,5 graus de ângulo visual é multiplicada às frequências espaciais para retirar efeitos de borda (Figura 20).

Figura 20 - Ilustração de um estímulo de grades multiplicado por uma função Gabor utilizado em nossos experimentos

As frequências espaciais são apresentadas sob fundo de luminância médio. Tanto o contraste apresentado pelos estímulos como a luminância média do fundo são definidos pelo contraste de Michelson:

$$C = \frac{(L_{max} - L_{min})}{(L_{max} + L_{min})} \quad (1)$$

onde L_{max} é luminância máxima e L_{min} é a luminância mínima. Com o sujeito sentado confortavelmente a 60 cm do monitor, instruções são oferecidas e começam as avaliações.

Iniciam-se as medidas psicofísicas com o teste do melhor olho (olho preferencial do paciente amblíope e o olho dominante nos controles). Após a aplicação de toda a bateria, o outro olho é testado. Após a oclusão, o sujeito permanece 5 minutos em iluminação de teste para adaptação (luminância média de 54 cd.m^{-2}). O mesmo período é oferecido após a troca de olho do oclisor.

O sujeito é orientado a permanecer olhando fixamente para o centro da tela. Durante 3 segundos, após um aviso sonoro, aparecem listras pretas e brancas com diferentes brilhos. O aparecimento do estímulo respeita uma curva cossenoidal, permitindo um estímulo estático de, aproximadamente, 2.000 ms. A resposta é dada em paradigma de escolha forçada (duas alternativas) e a tarefa é determinar se o estímulo aparece do lado direito ou esquerdo da tela do computador em relação à marca central, apertando a tecla Z do teclado para estímulos à esquerda, e a tecla M para estímulos à direita.

O sujeito também é orientado para o fato de que, conforme o teste prosseguir, as listras poderão ficar mais difíceis de serem vistas ou até mesmo desaparecerem. Mesmo nestas condições, ele deve escolher uma opção e dar sua resposta.

Um paradigma psicofísico por escada simples é utilizado para a determinação do limiar de contraste. A escada obedece a um comportamento de progressões e reduções de seus passos em escala logarítmica. O esquema de aumento e redução do contraste utilizado é simples, não necessita mais do que uma confirmação para mudança do passo.

O contraste inicial é de $50\% \pm 5$ de contraste a todas as frequências. Inicialmente, o contraste diminui em passos de 50% relativos ao tamanho do passo até a primeira resposta errada. A partir deste ponto, em caso de resposta correta, o contraste limiar diminuirá 12%. Em caso de resposta errada, este aumentará 50%. Foi definido como critério para finalização do experimento, a conclusão de quatro reversões. Para o cálculo do limiar de contraste, foram usados os valores entre a 2ª e a 4ª reversões. A sensibilidade ao contraste é definida como a recíproca do contraste limiar obtido para cada frequência espacial:

$$SC = \frac{1}{C_{limiar}} \quad (2)$$

Estímulos chamados de “motivacionais” são apresentados em uma taxa de 5% das apresentações. Estes estímulos têm o objetivo de manter a atenção do sujeito nos instantes finais do procedimento.

3.5.3 Medida do Contraste de Segunda Ordem

Os estímulos visuais foram desenvolvidos e apresentados pelo software Psykinematix (Kibervision, 1.4.1, Tokyo, Japan) que usa um sistema de bit-stealing que proporciona resolução de luminância de 10.8b bits, gerando 1.782 níveis de cinza). Constam de dois estímulos separados lateralmente por sete graus. Os estímulos de grades de ondas senoidais de quatro frequências espaciais (0,4; 1,6; 3,2 e 6,4 cpg) são apresentados, multiplicados por um ruído rosa (“pink noise”) bidimensional com circular gaussiano de raio de 5° (Figura 21).

As frequências espaciais são apresentadas sob um fundo de luminância média. Tanto o contraste apresentado pelos estímulos como a luminância média do fundo são definidos pelo contraste de Michelson (equação 1).

Figura 21 - Ilustração de um estímulo de grades multiplicado por uma função Gabor, combinando o ruído rosa utilizado em nossos experimentos

Com o sujeito sentado confortavelmente a 60 cm do monitor, instruções são oferecidas e as avaliações iniciam-se, com as medidas psicofísicas com o teste do melhor olho (olho preferencial do paciente amblíope e o olho dominante nos controles). Após a aplicação de toda a bateria, o outro olho é testado. Depois da oclusão, o sujeito permanece 5 minutos em iluminação de teste para adaptação

(luminância média de 50 cd.m^{-2}). O mesmo período é oferecido, após a troca de olho do oclutor.

O sujeito é orientado a permanecer olhando fixamente para o centro da tela. Durante 3 segundos, após um aviso sonoro, aparecem listras pretas e brancas com diferentes brilhos sobre um estímulo de ruído rosa de segunda ordem. A resposta é dada em um paradigma de escolha forçada espacial (duas alternativas), e a tarefa é determinar qual dos dois estímulos contém a grade senoidal, apertando a tecla Z do teclado se a grade aparecer sobre o estímulo à esquerda e a tecla M se a grade estiver no estímulo à direita.

O sujeito também é orientado para o fato de que, conforme o teste prosseguir, as listras poderão ficar mais difíceis de serem vistas ou até mesmo desaparecerem. Mesmo nestas condições, ele deve escolher um lado e dar sua resposta.

Um paradigma psicofísico por escada simples é utilizado para a determinação do limiar de contraste. A escada obedece a um comportamento de progressões e reduções de seus passos em escala logarítmica. O esquema de aumento e redução do contraste utilizado é simples, não necessitando mais do que uma confirmação para a mudança do passo.

O contraste inicial é de $90\% \pm 5\%$ de contraste para todas as frequências. Inicialmente, o contraste diminui em passos de 50% relativos ao tamanho do passo até a primeira resposta errada. A partir deste ponto, em caso de resposta correta, o contraste limiar diminuirá 12%. Em caso de resposta errada, este aumentará 50%. A conclusão de quatro reversões foi definida como critério para a finalização do experimento. Para o cálculo do limiar de contraste foram usados os valores entre 2ª e 4ª reversões. A sensibilidade ao contraste é definida como a recíproca do contraste limiar obtido para cada frequência espacial (equação 2).

Estímulos chamados de “motivacionais” são apresentados em uma taxa de 5% das apresentações. Estes estímulos têm o objetivo de manter a atenção do sujeito nos instantes finais do procedimento.

3.5.4 Medida do Contraste Radial

Os estímulos visuais foram desenvolvidos e apresentados pelo software Psykinematix que usa um sistema de bit-stealing que proporciona resolução de luminância de 10.8b bits. Consta de dois estímulos separados lateralmente por sete

graus. Os estímulos de grades de ondas senoidais radiais de cinco frequências espaciais (0,4; 1,6; 3,2; 6,4 e 12,8 cpg) são apresentados, multiplicados por um envelope gaussiano de raio 2.5° e sigma de 1° , com duração de 1500 milissegundos (Figura 22).

As frequências espaciais são apresentadas sob um fundo de luminância médio. Tanto o contraste apresentado pelos estímulos como a luminância média do fundo são definidos pelo contraste de Michelson (equação 1).

Com o sujeito sentado confortavelmente a 60 cm do monitor, instruções são oferecidas e as avaliações iniciam-se, com as medidas psicofísicas com o teste do melhor olho (olho preferencial do paciente amblíope e o olho dominante nos controles). Após a aplicação de toda a bateria, o outro olho é testado.

Figura 22 - Ilustração de um estímulo radial utilizado em nossos experimentos

Após a oclusão, o sujeito permanece 5 minutos em iluminação de teste para adaptação (luminância média de 50 cd.m^{-2}). O mesmo período é oferecido após a troca de olho do oclisor.

O sujeito é orientado a permanecer olhando fixamente para o centro da tela. Durante 3 segundos, após um aviso sonoro, aparecem círculos concêntricos pretos e brancos com diferentes brilhos. A resposta é dada em um paradigma de escolha forçada espacial (duas alternativas) e a tarefa é determinar em qual lado aparece o estímulo, apertando a tecla Z do teclado se o estímulo aparecer à esquerda da tela, e a tecla M, se o estímulo estiver à direita.

O sujeito também é orientado para o fato de que, conforme o teste prosseguir, os círculos poderão ficar mais difíceis de serem vistos ou, até mesmo,

desaparecerem. Mesmo nestas condições, ele deverá escolher um lado e dar sua resposta.

Um paradigma psicofísico por escada simples é usado para a determinação do limiar de contraste. A escada obedece a um comportamento de progressões e reduções de seus passos em escala logarítmica. O esquema de aumento e redução do contraste utilizado é simples, não necessita mais do que uma confirmação para a mudança do passo.

O contraste inicial é 60% $\pm$ 5% de contraste para todas as frequências. Inicialmente, o contraste diminui em passos de 50% relativos ao tamanho do passo até a primeira resposta errada. A partir deste ponto, em caso de resposta correta, o contraste limiar diminuirá 12%. Em caso de resposta errada, este aumentará 50%.

A conclusão de quatro reversões foi definida como critério para a finalização do experimento. Para o cálculo do limiar de contraste utilizou-se os valores entre 2ª e 4ª reversões. A sensibilidade ao contraste é definida como a recíproca do contraste limiar obtido para cada frequência espacial (equação 2).

Estímulos chamados de “motivacionais” são apresentados em uma taxa de 5% das apresentações. Estes estímulos têm o objetivo de manter a atenção do sujeito nos instantes finais do procedimento.

3.6 Análise dos Dados

Foram realizadas medidas de estatística descritiva e de comparações entre grupos. A estatística descritiva constou da medida de tendência central e dispersão (média e desvio-padrão). A comparação entre grupos foi realizada com Análise de Variância de Medidas Repetidas (RM-ANOVA), uma vez que há grau de dependência entre as diferentes medidas nos mesmos sujeitos. Análises *post hoc* foram feitas com o teste de Fisher. Correlações entre fatores foram realizadas pela medida de Correlação de Pearson.

O tamanho do efeito é a medida quantitativa da magnitude de um fenômeno em uma população. O fato do tamanho do efeito facilitar uma interpretação mais substantiva dos resultados, em oposição à significância, fez com que a Associação de Psicologia Americana (APA) adotasse esta medida como obrigatória nas análises estatísticas de fenômenos psicológicos, sociais e médicos ligados à psicologia (APA Task Force on Statistical Inference, 1999). Os valores do tamanho de efeito com

base no d de Cohen (2009) são: Muito Pequeno ($< 0,1$), Pequeno (0,11 a 0,2), Médio (0,21 a 0,50), Grande (0,51 a 0,8). Muito grande (0,81 a 1,2) e Imenso (1,21 a 2,0).

4 RESULTADOS

4.1 Controles X Amblíopes (Todos)

Dos 75 sujeitos recrutados, foram avaliados 42 (56%) amblíopes e 33 (44%) controles, sendo 50% mulheres nos dois grupos e idade média de 15,6 anos (DP = 8,7) para os amblíopes e 14,3 anos (DP= 5,5) ao grupo controle. Os dados demográficos dos grupos estão sumarizados nas Tabelas 1 e 2 para amblíopes e controles, respectivamente. O tamanho de efeito para as avaliações, considerando controle comparado a todos os amblíopes, foram classificados como muito grande ($\eta^2= 0,840$).

Tabela 1 - Dados demográficos de sujeitos amblíopes

GRUPO	IDADE	AMBLIOPIA	AV OD	AV OE	AVE	RX OD	RX OE	DESVIO
E	9	OE	0.0	0.2	AUSENTE	+1,50 -0,75 x 180	+1,50 -1,00 x 20	ET 40DP
E	33	OE	-0.1	0.5	AUSENTE	+3,25 -1,25 x 180	+4,00 -1,50 x 170	MICROET
E	8	OE	-0.1	0.4	AUSENTE	+3,25 -0,50 x 180	+3,25	ET 20DP
E	10	OD	0.7	-0.1	AUSENTE	+2,50	+2,50 -0,50 x 90	ET 10DP
E	7	OE	0.0	0.3	AUSENTE	+0,75 -0,75 x 180	+0,75 -0,75 x 25	ET 30DP
E	18	OD	0.1	-0.1	AUSENTE	-0,50 x 180	PLANO	ET 50DP
E	26	OE	0.0	0.7	AUSENTE	+1,50 -0,75 x 155	+1,25 -0,50 x 65	ET 40DP
E	13	OE	0.1	0.3	60"	+6,00 -2,50 x 180	+6,00 -2,50 x 10	MICROET
E	14	OE	-0.1	0.6	AUSENTE	-1,50 -0,75 x 100	-2,00 -0,50 x 100	ET 60DP
E	12	OE	-0.2	0.5	AUSENTE	+0,50 -0,50 x 155	+0,25 -1,25 x 17	XT 25DP
E	12	OD	0.2	0.0	AUSENTE	-1,50 x 150	+3,50 -2,50 x 25	ET 80DP
E	22	OD	0.5	0.0	AUSENTE	+1,50 -1,00 x 170	+0,50 -0,75 x 175	ET 15DP
E	11	OD	0.5	- 0.1	AUSENTE	+7,00 -1,00 x 15	+6,00 -1,00 x 170	ET 50DP
E	35	OE	0.0	0.4	400"	+1,50 -0,75 X 180	+1,75 -0,50 X 180	ET 10DP
E	13	OD	0.2	- 0.1	AUSENTE	+1,50	+1,50	ET 30DP DVD
E	9	OE	0.2	0.4	AUSENTE	+7,50 -1,50 X 165	+8,00 -1,00 X 10	ET40DP E/D 6DP
A	30	OE	-0.2	0.1	100"	-0,75 x 90	-2,50 -1,75 x 80	AUSENTE
A	12	OE	-0.1	0.3	80"	PLANO	+5,00 -2,50 x 10	AUSENTE
A	14	OE	-0.1	0.1	200"	+2,25 -1,50 x 180	+3,50 - 3,75 x 170	AUSENTE
A	10	OD	0.1	- 0.1	50"	-9,00 - 4,00 x 10	+0,75 -1,00 x 180	AUSENTE
A	39	OE	0.1	0.8	400"	+4,00 -1,00 x 30	+3,00 -2,00 x 180	AUSENTE
A	12	OD	0.1	- 0.2	80"	-4,00 -0,50 x 130	-0,50 x 10	AUSENTE
A	8	OD	0.5	0.0	400"	-11,50 -2,75 X 20	-3,50 -0,75 X 180	AUSENTE

continua

Tabela 1 - Dados demográficos de sujeitos amblíopes (conclusão)

GRUPO	IDADE	AMBLIOPIA	AV OD	AV OE	AVE	RX OD	RX OE	DESVIO
A	8	OE	0.0	0.7	400"	+0,75 -0,75 X 180	+5,25 -1,25 X 180	AUSENTE
A	12	OD	0.0	- 0.3	50"	+2,50	+0,25	AUSENTE
A	15	OD	0.1	- 0.2	400"	+3,00	+0,50	AUSENTE
A	8	OD	0.3	0.0	100"	-3,25 x 180	+1,50	AUSENTE
A	35	OD	0.8	- 0.1	AUSENTE	+7,50	-0,50 -0,50 x 180	AUSENTE
A	15	OE	- 0.1	0.3	100"	-0,50 -0,50 x 10	+1,75 -1,25 x 175	AUSENTE
A	15	OE	- 0.2	0.1	100"	PLANO	+3,25 -0,50 X 40	AUSENTE
A	15	OD	0.1	- 0.2	50"	+2,00 -0,50 X 180	PLANO	AUSENTE
A	29	OE	0.0	0.4	3000"	-0,50 -1,25 X 160	-4,00 -1,75 X 170	AUSENTE
A	29	OE	-0.2	0.6	AUSENTE	PLANO	+8,00	AUSENTE
A	14	OE	-0.1	0.6	200"	+1,50	+5,50	AUSENTE
M	13	OE	0.0	0.6	120"	+6,00 -2,00 x 160	+10,25 -3,00 10	MICROET
M	7	OE	0.0	1.0	100"	+2,00	+6,00	MICROET
M	10	OD	0.5	0.1	AUSENTE	+5,50 -1,50 x 15	+3,75 -0,75 x 180	ET 50DP
M	9	OE	-0.1	0.5	AUSENTE	+1,75	-4,50	XT 30DP
M	10	OE	0.0	0.3P	AUSENTE	+2,50 -1,50 x 180	+3,75 -4,00 x 180	ET 15DP
M	10	OE	0.0	0.4	80"	+5,25 -0,50 x 20	+5,50 -2,00 x 170	MICROET
M	12	OD	0.7	-0.1	200"	-3,00	+0,50	XT 20P
M	12	OD	0.4	0.0	AUSENTE	-1,75 -1,25 X 90	-0,50 -1,25 X 90	XT 40DP

E: Ambliopia por estrabismo; A: Ambliopia por anisometropia; M: Ambliopia mista; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; AV: acuidade visual (logMAR); AVE: acuidade visual estereoscópica (segundos de arco); RX: refração; ET: esotropia; XT: exotropia; MF: monofixação; DP: dioptrias prismáticas

Tabela 2 - Dados demográficos de sujeitos controles

GRUPO	IDADE	DOMINÂNCIA	AV OD	AV OE	AVE	RX OD	RX OE	DESVIO
C	15	OE	-0.1	0.0	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	15	OD	0.0	0.0	40"	-0,25 -0,50 x 180	-0,50	AUSENTE
C	17	OD	0.0	0.0P	40"	-2,50 -0,50 x 180	-3,00 -0,50 x 180	AUSENTE
C	11	OE	-0.2	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	24	OE	0.0	0.0	40"	-6,00	-6,00	AUSENTE
C	36	OE	-0.2	-0.1	40"	-0,50 x 180	PLANO	AUSENTE
C	15	OD	0.0	0.0P	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	17	OE	-0.1	-0.2	40"	-4,75 -0,50 x 180	-4,75 -0,50 x 180	AUSENTE
C	10	OD	-0.1	-0.1	40"	-2,25	-1,25	AUSENTE
C	7	OE	0.0	-0.1	40"	+0,75	+0,50	AUSENTE
C	9	OE	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	12	OE	-0.1	-0.1	40"	-2,00	-1,25	AUSENTE
C	7	OE	0.1	0.0	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	11	OD	-0.1	-0.1	40"	PLANO	+0,50	AUSENTE
C	13	OD	0.0	-0.1	40"	+0,50	+0,25	AUSENTE
C	9	OD	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	11	OD	-0.1	0.0	40"	+2,75 - 1,25 x 180	+2,75 1,25 x 180	AUSENTE
C	19	OD	-0.1	-0.1	40"	-3,00	-3,50	AUSENTE
C	9	OD	-0.1	-0.1	40"	-4,00	-4,00	AUSENTE
C	13	OD	0.0	0.0	40"	PLANO	-0,25	AUSENTE
C	12	OD	-0.2	-0.2	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	16	OD	-0.3	-0.3	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	15	OE	-0.2	-0.2	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	11	OD	-0.3	-0.3	40"	-0,50 X 180	-0,50 X 180	AUSENTE
C	11	OD	-0.3	-0.3	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	17	OE	-0.3	-0.2	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	16	OE	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	16	OD	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	16	OD	-0.3	-0.2	40"	+0,75	+1,00	AUSENTE
C	21	OE	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	18	OD	0.0	0.1	40"	PLANO	-0,75 X 180	AUSENTE
C	15	OD	-0.1	-0.1	40"	PLANO	PLANO	AUSENTE
C	9	OD	-0.1	-0.1	40"	-3,50	-3,50	AUSENTE

C: controle; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; AV: acuidade visual (logMAR); AVE: acuidade visual estereoscópica (segundos de arco); RX: refração.

Para fins de nomeação, serão referidos como olho dominante, aos olhos com melhor acuidade visual nos amblíopes e aos olhos dominantes dos indivíduos controles, e como olhos não dominantes, os olhos com baixa de acuidade visual nos amblíopes e não dominantes dos controles.

As análises foram realizadas, comparando os olhos dominantes dos indivíduos amblíopes aos olhos dominantes do grupo controle e os olhos amblíopes aos olhos não dominantes do grupo controle.

Em relação à acuidade visual, ambliopia grave (0.7 a 1.0 logMAR) foi encontrada em 16% dos indivíduos amblíopes, sendo 4,76% nos estrábicos, 7,14% dos anisométropes e 4,76% das mistas. O tamanho do efeito encontrado para estas medidas também foi muito grande ($\eta^2 = 0,821$).

Nos controles, a AV média do olho dominante (OD) foi -0,096 LogMAR e no olho não dominante (OND) foi -0,098 LogMAR. Nos amblíopes, a AV média foi -0,067 LogMAR no OD e 0,349 LogMAR no OND (Tabela 3),

Tabela 3 - AV médias de grupos controle x ambliopia

	AV MÉDIA (logMAR)			
	CONTROLE	AMBLIOPIA	RM-ANOVA	p
OLHO DOMINANTE	-0,096	-0,067	F=4,88*	0,030
OLHO NÃO DOMINANTE	-0,098	0,349	F=78,61*	<0,001

A Análise de Variância de Medidas Repetidas mostrou diferenças entre os grupos controle e ambliope para a AV dos OD ($F= 5,83$, $p < 0,001$) e OND ($F= 51,01$, $p < 0,001$) (Figura 23).

A diferença interocular foi estatisticamente diferente para o OND ($F= 119,41$, $p < 0,001$).

Figura 23 - Dados de acuidade visual (logMAR) dos olhos dominantes e não dominantes de sujeitos com ambliopia e controles

A visão de cores foi analisada por meio da comparação de medidas de limiar de cromaticidade aos eixos protan, deutan e tritan isenta de aspectos espaciais entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa na discriminação de cores nos pacientes ambliopes comparados aos controles (Figuras 24 e 25).

Figura 24 - Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes do grupo de ambliopia e grupo controle (erro-padrão)

Figura 25 - Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos não dominantes do grupo de ambliopia e grupo controle (erro-padrão)

Para a sensibilidade ao contraste de luminância linear, houve diferença entre os grupos controle e amblíope para o olho dominante para a frequência espacial 0,4cpg ($F= 4,52$, $p= 0,036$) e 12,8cpg ($F= 6,47$, $p = 0,013$) (Figura 24) e no olho não dominante, para a frequência espacial 6,4cpg ($F= 4,65$, $p= 0,034$) e 12,8cpg ($F= 15,09$, $p < 0,001$) (Figuras 26 e 27).

Figura 26 - Gráfico de sensibilidade ao contraste linear de primeira ordem comparando olhos dominantes de amblíopes e controles

Figura 27 - Gráfico de SC linear de primeira ordem, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles

Para a sensibilidade ao Contraste de Luminância Linear de Segunda Ordem, houve diferença estatística no Olho Não Dominante para frequência 6,4cpg ($F=12,48$, $p<0,001$) (Figuras 28 e 29).

Figura 28 - Gráfico de SC de segunda ordem, comparando olhos dominantes de amblíopes e controles

Figura 29 - Gráficos de SC de segunda ordem, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles

Para sensibilidade ao contraste de luminância radial, houve diferença estatisticamente significativa no olho não dominante para a frequência espacial 12,8cpg ($F= 23,75$, $p< 0,001$) (Figuras 30 e 31).

Figura 30 - Gráfico de SC radial, comparando olhos dominantes de amblíopes e controles

Figura 31 - Gráfico de SC radial, comparando olhos não dominantes de amblíopes e controles

4.2 Controles X Subtipos de Ambliopia (Estrabismo, Anisometropia e Mista)

Foram comparados os olhos dominantes e não dominantes dos indivíduos controles a cada grupo de subtipo de ambliopia (por estrabismo, anisometropia e mista).

A AV média do olho dominante foi para os controles (-0,09 LogMAR. 0,11DP), estrábicos (-0,04 LogMAR. 0,08DP), anisométricos (-0,11 LogMAR. 0,10DP) e mista (-0,01 LogMAR. 0,06DP). No olho não dominante, a AV foi para os controles (-0,09 LogMAR. 0,11DP), estrábicos (0,40 LogMAR. 0,18DP), anisométricos (0,33 LogMAR. 0,27DP) e mista (0,55 LogMAR. 0,21DP).

Houve diferença significativa entre a acuidade visual do olho amblíope comparada à acuidade visual do olho dominante ($F= 3,95$; $p= 0,012$) e do olho não dominante ($F= 33,10$ $p< 0,001$). A análise post hoc mostrou para o olho dominante diferença entre controles e amblíopes por estrabismo e de causa anisométrica. Para o olho não dominante, diferenças entre controles e todos os tipos de ambliopia, bem como os valores do grupo misto também diferem dos estrábicos e dos anisométricos (Figura 32).

Figura 32 - Dados de acuidade visual (logMAR) de olhos dominantes e não dominantes dos três subgrupos de ambliopia e grupo controle

A visão de cores foi analisada por meio da comparação de medidas de limiar de cromaticidade para os eixos protan, deutan e tritan, entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa na discriminação de cores nos pacientes amblíopes de nenhum subtipo comparado aos controles (Figuras 33 e 34).

Figura 33 - Comparação de medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle (erro-padrão)

Figura 34 - Comparação medidas de limiar de cromaticidade nos eixos protan, deutan e tritan dos olhos dominantes e não dominantes (erro-padrão)

As medidas de correlação inversa moderada entre idade e valores de limiares de cromaticidade para o olho dominante (protan, $r = -0,46$; deutan, $r = -0,42$; tritan, $r = -0,41$) e olho não dominante (protan, $r = -0,47$; deutan, $r = -0,49$; tritan, não significativa) foram estatisticamente significativas para o grupo controle, porém, não houve diferença para nenhum dos grupos de ambliopia.

Na avaliação dos resultados de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para estímulos lineares de grades senoidais, houve diferença estatisticamente significativa apenas para a frequência 0,4cpg ($F = 3,24$; $p = 0,027$), no qual os valores de SC dos pacientes estrábicos no olho dominante (OD) foi pior do que dos controles e anisométropes (Figura 35).

Figura 35 - Gráfico de SC Linear de primeira ordem, comparando os olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

$F = 3,24$ $p = 0,027$

Diferenças estatísticas foram encontradas para a frequência 12,8cpg ($F= 6,71$; $p= 0,002$) no olho não dominante, onde os valores de sensibilidade foram piores para os tipos mista e anisométrica quando comparados com os controles e estrábicos (Figura 36).

Figure 36 - Gráfico de SC Linear de primeira ordem, comparando os olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

A avaliação de sensibilidade ao contraste espacial de segunda ordem mostrou redução de SC para a frequência espacial de 6,4 cp/g quando foi comparado o olho não Dominante de controle aos grupos anisométrico e misto ($F= 5,30$; $p= 0,002$) (Figuras 37 e 38).

Figura 37 - Gráfico de SC Linear de segunda ordem, comparando olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

Figura 38 - Gráfico de SC Linear de segunda ordem, comparando olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

A avaliação da SC espacial de luminância radial mostrou pior discriminação no olho não dominante para as frequências espaciais de 1,6cpG ($F = 3,79$; $p = 0,014$), 3,2cpG ($F = 2,84$; $p = 0,044$), 6,4cpG ($F = 5,19$; $p = 0,003$) e 12,8 cpG ($F = 9,80$; $p < 0,001$). A análise post hoc mostrou que estas diferenças são entre o grupo controle (com melhor sensibilidade) em comparação a todos os demais para a frequência de 12,8cpG. Para as demais frequências espaciais, o grupo misto apresentou piores valores de sensibilidade comparados com os estrábicos, anisométropes e controles (Figuras 39 e 40).

Figura 39 - Gráfico de SC radial, comparando olhos dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

Figura 40 - Gráfico de SC radial comparando olhos não dominantes dos três subtipos de ambliopia e grupo controle

Analisou-se a correlação da acuidade visual com o desempenho na discriminação de estímulos cromáticos e de sensibilidade ao contraste para cada subgrupo de ambliopia. Valores de correlação estatisticamente significantes foram encontrados para os pares de parâmetros expressos nos dados da Tabela 4.

Tabela 4 - Tabela com correlações encontradas entre a acuidade visual e testes funcionais dos olhos amblíopes nos três subtipos de ambliopia

	Acuidade Visual Olho Amblíope					
	Estrabismo		Anisometropia		Mista	
	r	p	r	p	r	p
Linear 3,2cpg			0,65	0,001		
Linear 6,4cpg			0,78	0,001		
Linear 12,8cpg			0,49	0,003		
2 ordem 3,2cpg			0,55	0,006		
Radial 3,2cpg	-	-	0,72	0,001		

r=coeficiente de correlação de Pearson; cpg: ciclos por grau

No grupo dos amblíopes por anisometropia, foram encontradas correlação positiva entre a acuidade visual e a sensibilidade ao contraste de luminância de grades dos olhos amblíopes para a frequência espacial de 3,2cpg ($r= 0,65$ $p=0,001$); 6,4 cpg ($r= 0,78$ $p= 0,001$) e 12,8 cpg ($r= 0,49$ $p= 0,003$), assim como para a SC de segunda ordem dos olhos amblíopes para a frequência espacial 3,2cpg ($R= 0,55$ $p=0,006$) e para a SC radial para a frequência espacial de 3,2 cpg ($R=0,72$ $p= 0,001$).

Foram analisadas três categorias clínicas de ambliopia relacionadas ao grupo controle por meio da análise de permutação. Com isso, conseguiu-se localizar essas categorias em um espaço de dois fatores (Root 1 – acuidade; Root 2 – sensibilidade ao contraste). Nossos testes produziram uma localização esperada para cada um dos grupos clínicos, quando foram comparados a outros estudos da literatura e com os impactos funcionais já descritos anteriormente para cada um desses tipos de ambliopia. Indivíduos controles (C) têm boa acuidade visual e sensibilidade ao contraste normal; amblíopes estrábicos (E) apresentam importante baixa de AV com sensibilidade ao contraste normal ou aumentada; amblíopes por anisometropia (A) apresentam baixa acuidade visual moderada com redução moderada da sensibilidade ao contraste; amblíopes por causa mista apresentam importante baixa de AV e redução importante da sensibilidade ao contraste (Figura 41).

Figura 41 - Localizações médias dos subgrupos de ambliopia e dos sujeitos controles em um espaço de dois fatores (Root 1 - acuidade; Root 3 - sensibilidade ao contraste) comparando todos os testes em análise de permutação. Valores positivos são fatores de melhor valor funcional. Assim, o quadrante superior, à direita, agrega os melhores valores de acuidade e sensibilidade, e o quadrante inferior, à esquerda, agrega os piores valores de ambas as funções. Nesta figura, é possível ver que os controles estão localizados no quadrante superior à direita, e os de ambliopia mista, no quadrante inferior à direita.

E: Estrabismo; A: Anisometropia; M: Mista; C: Controle

Os dados da Tabela 5 resumem os impactos funcionais sugeridos pelos testes do presente estudo em relação a cada tipo etiológico de ambliopia.

Tabela 5 - Tabela de alterações funcionais testadas em cada grupo de ambliopia em relação ao grupo controle

FUNÇÃO	AMBLIOPIA		
	ESTRABISMO	ANISOMETROPIA	MISTA
BAIXA AV	Moderada	Moderada	Grave
VISAO COR (CCT)	Normal	Normal	Normal
SC LINEAR	Alterada	Alterada	Alterada
SC SEGUNDA ORDEM	Normal	Alterada	Alterada
SC RADIAL	Alterada	Alterada	Muito Alterada

AV: Acuidade visual; CCT: Color Cambridge Teste; SC: Sensibilidade ao Contraste.

5 DISCUSSÃO

A ambliopia é uma alteração visual de origem neural que afeta diferentes estruturas anatômicas e níveis do processamento visual normal. A fisiopatogenia da ambliopia ainda não é totalmente conhecida e melhorar nosso conhecimento sobre a doença se faz indispensável tanto para melhor abordagem das consequências visuais residuais no indivíduo com ambliopia como para sua adequada prevenção e tratamento.

Nesse sentido, este trabalho teve como objetivos avaliar o processamento visual por meio de estímulos pouco estudados anteriormente que possam caracterizar diferentes aspectos da função visual dos indivíduos com ambliopia residual. O desenho do trabalho preocupa-se em abordar questões metodológicas importantes, como a avaliação da função do olho dominante do indivíduo amblíope e a comparação das respostas entre os diferentes grupos etiológicos de ambliopia.

Quanto à acuidade visual, aspecto mais estudado nas ambliopias, foram encontradas diferenças entre as medidas realizadas nos olhos dominantes e nos olhos não dominantes dos indivíduos com ambliopia em relação aos respectivos olhos controles. Esta diferença também é detectada quando se analisou, separadamente, cada um dos três subgrupos de ambliopia.

Este primeiro resultado contribui para um debate atual na literatura, sobre a função do olho “não afetado” estar ou não dentro de limites normais. Os resultados do presente estudo demonstram alteração da AV dos olhos dominantes dos indivíduos com ambliopia e confirmam que os olhos não-amblíopes não devem ser considerados normais, corroborando a literatura que têm evidenciado que seus limiares são inferiores quando comparados a olhos controles (Meier and Giaschi 2017, Varadharajan and Hussaindeen 2012, Kandel et al. 1980, Davis et al. 2006). Este resultado permite chegar a diversas conclusões: 1. a ambliopia é uma doença do desenvolvimento funcional das vias visuais e que, embora a baixa de acuidade visual e diferença interocular de AV sejam evidências clinicamente importantes, é uma doença mais complexa, que afeta sempre os dois olhos; 2. do ponto de vista metodológico, não é adequado usar esse olho como controle do olho de pior AV do indivíduo amblíope; 3. assim como não se deve denominá-lo com termos como olho bom, olho normal, entre outros.

Após esta avaliação, considerando os participantes amblíopes como um único grupo, novas análises foram realizadas considerando as etiologias predominantes. Assim, os amblíopes foram alocados em três grupos: estrábicos, anisométropes e de etiologia mista. Com base nestes novos resultados, evidencia-se que os olhos dominantes dos grupos de ambliopia por estrabismo e mista tem piores medidas de AV que os anisométropes puros. Sabidamente indivíduos com ambliopia por estrabismo têm pior discriminação espacial com inúmeros fenômenos espaciais, como distorções perceptuais e fenômeno de embaralhamento (“crowding”) que se mantêm mesmo em condições binoculares ou com a normalização da AV, após tratamento oclusivo. A presença de desvio ocular associado ou não à anisometropia leva, portanto, a maior impacto nos limiares de acuidade visual mesmo quando se considera o olho dominante. Tal fato deve ser lembrado do ponto de vista clínico, já que esse é o olho com melhores capacidades funcionais e, assim, pode-se supor que este é o olho adotado como referência para as atividades diárias e funções visuais complexas, como localização espacial, coordenação motora, leitura e tomadas de decisão visual (Meier and Giaschi 2017, Costa et al. 2016, Zhao et al. 2017, Muckli et al. 2006), funções de alta ordem que dependem de integração cortical em áreas extra-estriadas que estão, sabidamente, alteradas nos sujeitos com desvio ocular.

A diferença de AV entre os olhos não dominantes de amblíopes e controles também foi mantida após análise dos subtipos, na qual todos os grupos de ambliopia são piores que os controles, porém, o grupo de ambliopia mista teve pior desempenho comparado a outros grupos. Este resultado reforça os achados prévios na literatura indicando que a ambliopia mista, muito provavelmente, por ser causada pela combinação de dois fatores ambliopiogênicos (estrabismo + anisometropia) tem como consequência o acometimento mais importante da acuidade visual em relação aos subtipos isolados (Wong 2012, Harrad 1996, Hess and Baker Jr 1984, Barrett et al. 2004). Este achado é, de modo particular, importante e deve ser reforçado adequadamente aqui. O indivíduo com ambliopia de etiologia mista apresenta redução de funções visuais semelhantes à dos estrábicos adicionadas às que estão presentes na anisometropia. Ou seja, além da baixa de acuidade visual mais intensa tipicamente encontrada nos amblíopes por anisometropia, há a perda de binocularidade que, durante o desenvolvimento, leva à perda de diversas funções visuoespaciais.

5.1 Visão de Cores

A visão de cores é uma função muito pouco estudada na ambliopia. O fato de haver alterações visuais de acuidade visual relacionadas ao desenvolvimento, função relacionada ao processamento de áreas centrais da retina e à via visual denominada parvocelular, há legitimidade em ter como hipótese que a função visual cromática esteja também afetada.

Estudos medindo Sensibilidade ao Contraste Cromático encontraram diminuição de sensibilidade em indivíduos amblíopes por estrabismo e os resultados foram piores comparados à SC de luminância sugerindo que o impacto na sensibilidade ao contraste é maior à via PC que à via MC (Davis et al. 2006). De forma semelhante, Mullen e colaboradores (Mullen et al. 1996), usando estímulos de sensibilidade cromática de grades cromáticas e de luminância demonstraram maior deficiência de acurácia posicional com estímulos cromáticos que acromáticos em amblíopes. Estes autores sugerem que, tanto a via cromática (PC) como a acromática (MC) estão afetadas na ambliopia, mas, que a fidelidade de representação espacial cromática é mais afetada.

Diferentemente, os resultados do presente estudo mostram que a visão de cores apresenta limiares de discriminação semelhantes entre os olhos dominantes e os olhos amblíopes, independente da etiologia. Os limiares para os eixos de confusão protanópicos e deuteranópicos, ambos processados pelas vias PC, não estão afetados. O eixo tritanópico também não está alterado pela presença de ambliopia. Uma hipótese sobre esta discrepância entre os achados da literatura e os deste estudo pode se dever a questões de construção de estímulos.

Em nossas medidas, foi utilizado o CCT que usa a discriminação de cromaticidade com base nos eixos de confusão retinianos definidos em um espaço de cor que representa a reprodução da cromaticidade baseada nas entradas retinianas (CIE 1976 $u'v'$) e que apresenta estímulos pseudoisocromáticos que têm, como característica, eliminar informação de forma (por eliminação de bordas evidentes). Mesmo usando um teste computadorizado de maior eficiência nas modificações de cromaticidade em níveis mais refinados e em maior quantidade de possibilidades de estimulação comparado com as placas pseudoisocromáticas impressas (Costa et al. 2006), nossos dados concordam com estudos anteriores que não encontraram alterações na discriminação de cores na ambliopia (Ball 1972,

Mangelschots et al. 1996). Pode-se inferir que este resultado sugere que o processamento de cor dominado por processamentos funcionais em níveis iniciais (retina) está poupado na ambliopia de todos os tipos etiológicos estudados.

Por outro lado, os estudos que encontraram alteração no processamento cromático em amblíopes, utilizaram medidas de sensibilidade ao contraste cromático. Estes usam estímulos complexos (grades senoidais, tabuleiro de xadrez) que apresentam um componente espacial intrínseco atrelado ao estímulo de cor. Com base nas respostas fisiológicas do córtex visual primário e secundário, pode-se inferir que eles são processados em áreas corticais diferentes. Áreas visuais de V2 conhecidas como as “estrias finas” recebem entrada das células “blob” e, portanto, estão relacionadas ao processamento cromático exclusivamente. No entanto, as áreas de V2 “entre estrias” processam, prioritariamente, aspectos espaciais relacionados à entrada das vias PC em V1 (Nassi and Callaway 2009). Há uma grande quantidade de interneurônios conectando estas duas áreas e, desta forma, estímulos cromáticos com componentes espaciais podem sofrer alterações, e estímulos cromáticos “puros”, não. Desta forma, o aparato retiniano e cortical para discriminação estão mantidos na ambliopia, porém, a integração de informação de cor no espaço não. Isso sugere que as pesquisas em visão de cores em amblíopes devem se interessar mais pelos estímulos que requerem a integração da informação da cor no espaço para avaliar o impacto na via PC que pela capacidade elementar de discriminar cor.

Embora os amblíopes apresentem valores de limiar de discriminação cromática normais comparados aos controles, as medidas de correlação foram inversas e de moderada intensidade entre a idade e valores de limiares de cromaticidade para o olho dominante e não dominante apenas para o grupo controle (Knoblauch et al. 2001). Esta perda de correlação entre limiares de cromaticidade e idade indica que os amblíopes não apresentam uma mudança sistemática de limiar com o passar da idade. Não se pode inferir que haja alteração na curva no desenvolvimento da visão de cores nos amblíopes, pois não foram avaliados os indivíduos longitudinalmente no tempo e, assim, sugere-se que futuras pesquisas nesse sentido sejam realizadas.

5.2 SENSIBILIDADE AO CONTRASTE DE 1ª E 2ª ORDENS

Os resultados do presente estudo demonstram alterações no processamento visual de contraste de diferentes níveis de complexidade nos indivíduos amblíopes e tais alterações funcionais são distintas, dependendo do teste utilizado e da etiologia da ambliopia.

A SC foi avaliada com três tipos de estímulos de contraste de luminância (software Psyknematix). Os testes foram montados para avaliação do processamento visual de contraste em diferentes pontos da via visual, desde a retina e V1 (contraste linear de primeira-ordem) (Hess et al. 1980, Hess and Howell 1977, Atkinson et al. 1977), passando por V2 (contraste linear de segunda-ordem) (Mansouri et al. 2005, Schofield and Georgeson 2003, Reynaud et al. 2014, Wong and Levi 2005) até V4 (contraste radial) (Wilkinson et al. 1998, Hess et al. 1999, Schiller 1995), procurando evidenciar a magnitude da alteração em diferentes níveis de processamento da visão espacial. Além disso, foram testadas diferentes frequências espaciais para cada um desses estímulos para avaliar acometimento do processamento controlado, tanto pela via MC como PC.

Na comparação de medidas entre os controles e todos os amblíopes, os resultados para a SC linear de primeira-ordem mostram diferença estatisticamente significativa entre a SC do olho dominante dos controles em relação aos olhos dominantes dos amblíopes para a frequência espacial mais baixa (0,4 cpg) e mais alta (12,8 cpg). Este achado revela que os olhos dominantes dos amblíopes apresentam desempenho aquém do normal não só para a acuidade visual, mas também para a sensibilidade ao contraste de baixas e altas frequências espaciais.

Ao realizar a análise dos olhos dominantes dos subtipos de ambliopia em relação aos controles houve diferença estatisticamente significativa somente para a frequência 0,4 cpg no grupo de ambliopia estrabísmica, sugerindo que há redução da sensibilidade para as baixas frequências espaciais neste subgrupo. Estudos recentes com uso de ressonância magnética funcional (RNMf) em associação com medidas psicofísicas demonstraram alterações no processamento tanto das vias MC como PC no estrábico, mesmo testando o olho dominante (Costa et al. 2016). Desta forma, estes achados corroboram os encontrados em medidas por exames de imagem funcional, reforçando a necessidade de se entender os impactos negativos no processamento funcional da visão espacial na ambliopia. Além disso, este

achado de alteração em baixas frequências espaciais (via MC) aponta para uma possível causa funcional para efeitos já conhecidos nos pacientes com estrabismo, como redução de processamento da lateralidade (Hamm et al. 2014, Liang et al. 2017) e prejuízos em leitura (Kelly et al. 2015, Webber 2018).

Na comparação entre olhos não dominantes de amblíopes e controles, foi encontrada diferença para a frequência espacial de 6,4 cpg e 12,8 cpg, resultado que condiz com a literatura que mostra prejuízo da sensibilidade ao contraste para altas frequências espaciais nos olhos amblíopes. Mas, quando foram avaliados os subtipos de ambliopia em relação aos controles, só houve diferença estatisticamente significativa para a frequência 12,8 cpg, na qual os valores de sensibilidade foram piores para os grupos de ambliopia mista e por anisometropia, quando comparados a controles e ambliopia por estrabismo. De maneira geral, isto também está de acordo com a literatura que mostra que pacientes com ambliopia por estrabismo têm pior capacidade espacial global, e a anisometropia é pior para os aspectos ligados à acuidade visual e à sensibilidade ao contraste (Kiorpes and McKee 1999, Barrett et al. 2004, McKee et al. 2003).

A avaliação dos resultados para o protocolo de sensibilidade ao contraste linear de segunda-ordem não evidenciou alterações nos olhos dominantes dos amblíopes, mesmo após avaliação por subgrupos. Já na avaliação dos olhos não dominantes, houve diferença estatisticamente significativa para a frequência 6,4 cpg que significa pior sensibilidade dos olhos amblíopes para discriminar estímulos de segunda-ordem de alta frequência espacial. Na avaliação por subtipos de ambliopia, essa diferença manteve-se somente para os amblíopes por anisometropia e de causa mista. Os estímulos de segunda ordem são modulados por contraste e não por luminância e necessitam de dois estágios neurais para serem processados, portanto, implicando em ativação de áreas extra-estriadas de alta ordem (V2). Este tipo de estímulo pode ser considerado como uma medida de sensibilidade ao contraste em contexto (ambiente complexo – ruído) e, por isso, este resultado sugere que o impacto funcional da ambliopia para se discriminar contrastes complexos no mundo real afeta mais os amblíopes por anisometropia e de causa mista que os estrábicos (Schofield and Georgeson 2003, Field 1987, Levi 2006, Reynaud et al. 2014). Nestas condições de visão, como por exemplo, encontrar uma maçã verde em uma macieira, os fatores dominantes para a discriminação visual são os de aspecto local, ou seja, de pequenos detalhes espaciais para definição da

imagem visual. Este é um achado inédito na literatura, até onde se sabe, e informa de maneira mais realista o impacto das alterações visuais da ambliopia, quando se compara com as medidas em tabelas, nas quais o contexto espacial é muito mais simples, já que os estímulos são organizados em filas e colunas com suficiente espaçamento entre si.

A avaliação da sensibilidade ao contraste radial não mostrou alterações aos olhos dominantes. Houve diferença estatística na comparação dos olhos não dominantes dos amblíopes aos controles para a frequência espacial 12,8 cpg. Na comparação dos subtipos de ambliopia aos controles, porém, encontrou-se pior discriminação nos olhos não dominantes para todas as frequências espaciais (1,6 cpg, 3,2 cpg, 6,4 cpg e 12,8 cpg), exceto a mais baixa 0,4 cpg. As análises post hoc evidenciaram diferenças entre o grupo controle e todos os subtipos de ambliopia para a frequência de 12,8 cpg e para as demais frequências somente o grupo de ambliopia mista apresentou piores valores de sensibilidade quando comparado a controles e amblíopes por estrabismo e anisometropia. Este resultado sugere pior sensibilidade ao contraste radial nos olhos amblíopes de todas as etiologias para as altas frequências espaciais dado concordante com a literatura prévia (Dallala et al. 2010, Wilkinson et al. 2000), porém o grupo de ambliopia mista teve maior impacto em, praticamente, todas as frequências espaciais do espectro testado.

Pode-se inferir que, para a ambliopia mista, quanto maior a complexidade do estímulo maiores serão as alterações funcionais encontradas. A ambliopia mista combina os déficits característicos de cada um dos fatores predisponentes em diferentes proporções para cada caso. Sugere-se que haja, portanto, não só fatores ópticos (borramento e alterações das integrações de estímulos binoculares) mas neurais (supressão e competição binocular) atuando nesse grupo, o que levaria a maior chance de alteração na integração de informações em áreas extra-estriadas de alta ordem e do processamento espacial quanto mais alto for o nível da via visual (Muckli et al. 2006, Wong 2012, Levi et al. 2011).

Embora muitos trabalhos anteriores em ambliopia não tenham encontrado correlação direta das disfunções visuais, tanto mais simples (SC) como mais complexas (AVE, alterações de alta ordem) com a acuidade visual (Hess et al. 2010, Levi et al. 2007, Mansouri and Hess 2006), nossos dados apontam que o processamento de alguns estímulos específicos pode ser influenciado pela AV dos olhos não dominantes.

Encontrou-se correlação positiva moderada somente com o grupo de ambliopia por anisometropia, onde houve pior sensibilidade ao contraste quanto pior a AV para o contraste linear nas frequências médias 3,2 cpg e 6,4 cpg e alta 12,8 cpg; para o contraste linear de segunda ordem e para o contraste radial na frequência média de 3,2 cpg. Esta correlação pode ser entendida como uma coerência entre eventos funcionais da visão espacial. Uma vez que a acuidade visual está alterada, presumivelmente, haverá alterações em todas as funções espaciais de processamento carregadas pela via parvocelular. A acuidade visual média da presente amostra é 0,5 LogMAR, o que explica as alterações de sensibilidade ao contraste para as frequências lineares. No entanto, para as frequências radiais e para o contraste de segunda ordem, a frequência espacial de 3,2cpg pode ser considerada média-alta, uma vez que o limite espacial é, drasticamente, reduzido para estímulos complexos (Schofield and Georgeson 2003, Ellemberg et al. 2006). Assim, mesmo uma moderada redução na acuidade visual pode levar a efeitos em funções visuais de maior complexidade

Este estudo demonstrou impacto da ambliopia em diversas funções visuais simples e complexas conforme a literatura pregressa. Os testes utilizados foram capazes de detectar diferenças entre o processamento espacial (AV e de SC) nos diferentes grupos de ambliopia e uma tendência á alteração do comportamento das curvas de discriminação cromática em relação à idade.

Em concordância com estudos anteriores, verificou-se alteração significativa no desempenho visual nos indivíduos amblíopes, não só para o olho amblíope, mas também para o olho dominante nas tarefas de acuidade visual e sensibilidade ao contraste. A presença de alterações funcionais diversas no olho dominante dos amblíopes na presente amostra reforça o crescente número de publicações que apontam para as alterações de ambos os olhos na ambliopia e deve advertir para o melhor entendimento de como o amblíope vê o mundo real e também para confirmar que a ambliopia é uma doença do córtex binocular e não só monocular.

A análise dos subtipos de ambliopia é imperativa para determinar quais os impactos na função visual do indivíduo amblíope, já que há numerosa comprovação de que as consequências anatomofuncionais causadas por diferentes tipos de distúrbio visual durante o período crítico de desenvolvimento visual/neural são extremamente diversas. Este estudo foi capaz de demonstrar por meio de testes psicofísicos não invasivos diferentes padrões de déficits visuais em distintos

subgrupos de ambliopia, ajudando a caracterizar os reais déficits visuais de cada um desses indivíduos.

Também foi possível notar que o grupo de ambliopia mista foi o que apresentou mais alterações visuais em todas as análises, confirmando que a combinação de fatores que prejudiquem o bom desenvolvimento visual é mais danosa que a presença desses fatores isolados.

A análise mais profunda de indivíduos com ambliopia mista pode ser oportuna para futuros estudos a fim de determinar o quanto fatores neurais ou ópticos impactam a função visual. Testes psicofísicos associados à análise por neuroimagem anatômica e funcional, além de acompanhamento longitudinal dos indivíduos, podem responder a questões até o momento sem resposta sobre qual fator ambliopiogênico vem primeiro, se um deles é secundário ao outro e qual deles traz maior impacto na função visual final do paciente.

Por fim, atenta-se para as limitações deste estudo. Apesar de um número considerável de indivíduos amblíopes analisados comparados às amostras de estudos anteriores em ambliopia e de haver um tamanho de efeito muito grande (calculado por ferramenta estatística apropriada), considera-se que uma amostra maior do grupo de ambliopia mista permitiria uma análise estatística mais acurada das diferentes características intrínsecas deste subgrupo.

A natureza exigente dos testes psicofísicos e o tempo necessário para sua realização inviabilizaram a avaliação binocular além da monocular dos voluntários em somente uma sessão de testes. Apesar de saber do impacto não só monocular, mas também binocular nas funções visuais de indivíduos amblíopes e que a análise da somação ou inibição binocular são fatores importantes na função visual final, sobretudo no que tange a tarefas como acuidade visual e sensibilidade ao contraste, julga-se mais importante analisar primeiramente o impacto individual em cada olho dos amblíopes e, a partir daí, sugerir continuação da pesquisa que compare os dados monoculares com binoculares.

6 CONCLUSÃO

1. Não há alteração de discriminação de cores na ambliopia
2. Há impacto em funções visuais espaciais em diferentes níveis da via do processamento visual espacial para diversas frequências espaciais
3. Há alteração de acuidade visual e sensibilidade ao contraste no olho dominante do indivíduo amblíope.
4. Há diferentes impactos funcionais na acuidade visual, e sensibilidade ao contraste de diferentes níveis de complexidade causados por diferentes tipos de ambliopia.

REFERÊNCIAS ¹

- Aaen-Stockdale, C., Ledgeway, T., & Hess, R. F. (2007). Second-order optic flow deficits in amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48, 5532-5538.
- Abrahamsson, M., Fabian, G., & Sjostrand, J. (1990). A longitudinal-study of a population based sample of astigmatic children .2. the changeability of anisometropia. *Acta Ophthalmologica*, 68, 435-440.
- Adams, D. L. & Horton, J. C. (2009). Ocular dominance columns: Enigmas and challenges. *Neuroscientist*, 15, 62-77.
- Adams, R. J., Courage, M. L., & Drover, J. R. (2000). Retest variability of human infant contrast sensitivity: how many tests are sufficient? *Optometry and Vision Science*, 77, 90-5.
- Adams, R. J., Courage, M. L., & Mercer, M. E. (1991). Deficiencies in human neonates' color vision: photoreceptor and neural explanations. *Behavior Brain Research*, 43, 109-14.
- Allen, D., Tyler, C. W. & Norcia, A. M. (1996). Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Research*, 36, 1945-53.
- Atkinson, J., Braddick, O. & Moar, K. (1977). Development of contrast sensitivity over the first 3 months of life in the human infant. *Vision Research*, 17, 1037-44.
- Baker, D. H., Meese T. S., Mansouri, B. & Hess, R. F. (2007). Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48, 5332-5338.
- Ball, G. V. (1972). Acquired anomalies of colour vision. *The British Journal of Physiological Optics*, 27, 1-6.
- Banks, M. S., & Bennett, P. J. (1988). Optical and photoreceptor immaturities limit the spatial and chromatic vision of human neonates. *Journal of the Optical Society of America A*, 5, 2059-79.
- Barbeito, R., Bedell, H. E., & Flom, M. C. (1988). Does impaired contrast sensitivity explain the spatial uncertainty of amblyopes? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 29, 323-6.
- Barlow, H. B., Blakemore, C. & Pettigrew, J. D. (1967). The neural mechanism of binocular depth discrimination. *The Journal of Physiology*, 193, 327-342.
- Barnes, G. R., Hess, R. F., Dumoulin, S. O., Achtman, R. L., & Pike, G. B. (2001). The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *The Journal of Physiology*, 533, 281-97.

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

- Barrett, B. T., Bradley, A., & Candy, T. R. (2013). The relationship between anisometropia and amblyopia. *Progress in Retinal and Eye Research*, 36, 120-158.
- Barrett, B. T., Bradley, A., & McGraw, P. V. (2004). Understanding the neural basis of amblyopia. *Neuroscientist*, 10, 106-117.
- Beaudot, W. H. A. (2009). Psykinematix: a new psychophysical tool for investigating visual impairment due to neural dysfunctions. *Vision*, 21, 19-32.
- Bi, H., Zhang, B., Tao, X., Harwerth, R. S., Smith, E. L., & Chino, Y. M. (2011). Neuronal responses in visual area V2 (V2) of macaque monkeys with strabismic amblyopia. *Cerebral Cortex*, 21, 2033-2045.
- Billson, F. A., Fitzgerald, B. A., & Provis, J. M. (1985). Visual deprivation in infancy and childhood: clinical aspects. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 13, 279-286.
- Birch, E. E. (2013). Amblyopia and binocular vision. *Progress in Retinal and Eye Research*, 33, 67-84.
- Birch, E. E., Castaneda, Y. S., Cheng-Patel, C. S., Morale, S. E., Kelly, K. R., Beauchamp, C. L., & Webber, A. (2019a). Self-perception in children aged 3 to 7 years with amblyopia and its association with deficits in vision and fine motor skills. *JAMA Ophthalmology*. Feb 14.
- Birch, E. E., Castaneda, Y. S., Cheng-Patel, C. S., Morale, S. E., Kelly, K. R., Beauchamp, C. L., & Webber, A. (2019b). Self-perception of school-aged children with amblyopia and its association with reading speed and motor skills. *JAMA Ophthalmology*, 137, 167-173.
- Birch, E. E., Li, S. L., Jost, R. M., Morale, S. E., De La Cruz, A., Stager, D., Dao, L., & Stager, D. R. (2015). Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAOPOS*, 19, 6-11.
- Birch, E. E., & Stager, D. R. (1996). The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37, 1532-8.
- Blakemore, C. (1976). The conditions required for the maintenance of binocularity in the kitten's visual cortex. *The Journal of Physiology*, 261, 423-444.
- Blakemore, C., Vital-Durand, F., & Garey, L. J. (1981). Recovery from monocular deprivation in the monkey. I. Reversal of physiological effects in the visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 213, 399-423.
- Bonneh, Y. S., Sagi, D., & Polat, U. (2007). Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Vision Research*, 47, 1950-1962.

- Bowering, E. R., Maurer, D., Lewis, T. L., & Brent, H. P. (1997). Constriction of the visual field of children after early visual deprivation. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 34, 347-356.
- Bradley, A., Dahlman, C., Switkes, E., & De Valois, K. (1986). A comparison of color and luminance discrimination in amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 27, 1404-1409.
- Cadet, N., Huang, P. C., Superstein, R., Koenekoop, R., & Hess, R. F. (2018). The effects of the age of onset of strabismus on monocular and binocular visual function in genetically identical twins. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 53, 609-613.
- Callaway, E. M. (2005). Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. *The Journal of Physiology*, 566, 13-9.
- Callaway, E. M., & Katz, L. C. (1990). Emergence and refinement of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *The Journal of Neuroscience*, 10, 1134-53.
- Carlton, J., & Kaltenthaler E. (2011). Amblyopia and quality of life: A systematic review. *Eye*, 25, 403-413.
- Chung, S. T. L., Li, R. W., & Levi, D. M. (2008). Crowding between first- and second-order letters in amblyopia. *Vision Research*, 48, 788-798.
- Copps, L. A. (1944) Vision in anisometropia. *American Journal of Ophthalmology*, 27, 641-644.
- Costa, M. F., Cunha, G., Marques, J. P. D., & Castelo-Branco, M. (2016). Strabismic amblyopia disrupts the hemispheric asymmetry for spatial stimuli in cortical visual processing. *British Journal of Visual Impairment*, 34, 143-152.
- Costa, M. F., Oliveira, A. G. F., Feitosa-Santana, C., Zatz, M., & Ventura, D. F. (2008). Red-green color vision impairment in Duchenne muscular dystrophy (PII:S0002-9297(07)61025-8). *American Journal of Human Genetics*, 83, 148-149.
- Costa, M. F., Ventura, D. F., Perazzolo, F., Murakoshi, M., & Silveira, L. C. D. (2006). Absence of binocular summation, eye dominance, and learning effects in color discrimination. *Visual Neuroscience*, 23, 461-469.
- Cotter, S. A., Pediatric Eye Disease Investigator Group, Edwards, A. R., Wallace, D. K., Beck, R. W., Arnold, R. W., ..., Weise K. K. (2006). Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology*, 113, 895-903.
- Crair, M. C., Horton, J. C., Antonini, A., & Stryker, M. P. (2001). Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *The Journal of Comparative Neurology*, 430, 235-49.

- Crawford, M. L., & Harwerth R. S. (2004). Ocular dominance column width and contrast sensitivity in monkeys reared with strabismus or anisometropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45, 3036-42.
- Crawford, M. L., & von Noorden, G. K. (1979). Concomitant strabismus and cortical eye dominance in young rhesus monkeys. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, 99, 369-74.
- Crawford, M. L. J., Pesch, T. W., & Von Noorden, G. K. (1996). Excitatory binocular neurons are lost following prismatic binocular dissociation in infant monkeys. *Behavioural Brain Research*, 79, 227-232.
- Dallala, R., Wang, Y. Z., & Hess, R. F. (2010). The global shape detection deficit in strabismic amblyopia: Contribution of local orientation and position. *Vision Research*, 50, 1612-7.
- Davis, A. R., Sloper, J. J., Neveu, M. M., Hogg, C. R., Morgan, M. J., & Holder, G. E. (2006). Differential changes of magnocellular and parvocellular visual function in early- and late-onset strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47, 4836-4841.
- Davis, A. R., Sloper, J. J., Neveu, M. M., Hogg, C. R., Morgan, M. J., & Holder, G. E. (2008). Differential changes in color and motion-onset visual evoked potentials from both eyes in early- and late-onset strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49, 4418-4426.
- de Vries, J. (1985). Anisometropia in children: analysis of a hospital population. *British Journal of Ophthalmology*, 69, 504-7.
- Demer, J. L., Grafton, S., Marg, E., Mazziotta, J. C., & Nuwer M. (1997). Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAPOS*, 1, 158-71.
- DK, P. (1996). Anisometropia. In: Brookman, KE. Refratometria ocular e a arte da prescrição médica. 99-121. Boston: Butterman-Heinemann.
- dos Santos, N. A., de Matos França, V. C. R., & de Araújo Alves, P. A. (2009). Differences in detection of spatial and radial frequencies in children. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 25, 581-587.
- dos Santos, N. A., Oliveira, A. B., Nogueira, R. M. T. B. L., Cavalcanti, M. K., & de Bustamante Simas, M. L. (2007). Detection of spatial and radial stimuli in young and older adults. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23, 319-326.
- Dumoulin, S. O., Baker, C. L., Hess, R. F., & Evans, A. C. (2003). Cortical specialization for processing first- and second-order motion. *Cerebral Cortex*, 13, 1375-1385.
- Ellemberg, D., Allen, H. A., & Hess, R. F. (2006). Second-order spatial frequency and orientation channels in human vision. *Vision Research*, 46, 2798-803.

- Ellemberg, D., Lewis, T. L., Liu, C. H., & Maurer, D. (1999a). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Research*, 39, 2325-2333.
- Ellemberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D. & Brent, H. P. (2000). Influence of monocular deprivation during infancy on the later development of spatial and temporal vision. *Vision Research*, 40, 3283-3295.
- Ellemberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D., Lui, C. H., & Brent, H. P. (1999b). Spatial and temporal vision in patients treated for bilateral congenital cataracts. *Vision Research*, 39, 3480-3489.
- Farzin, F. & Norcia, A. M. (2011). Impaired visual decision-making in individuals with amblyopia. *Journal of Vision*, 11.
- Fawcett, S. L., & Birch, E. E. (2000). Motion VEPs, stereopsis, and bifoveal fusion in children with strabismus. *Investigative Ophthalmology of Vision Science*, 41, 411-6.
- Field, D. J. (1987). Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical-cells. *Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision*, 4, 2379-2394.
- Fielder, A. R., & Moseley, M. J. (1996). Does stereopsis matter in humans? *Eye (London)*, 10 (Pt 2), 233-8.
- Freeman, R. D., & Bradley, A. (1980). Monocularly deprived humans: nondeprived eye has supernormal vernier acuity. *Journal of Neurophysiology*, 43, 1645-53.
- Gaier, E. D., & Hunter, D. G. (2017). Advances in amblyopia treatment: paradigm shifts and future directions. *International Ophthalmology Clinics*, 57, 117-128.
- Gallant, J. L., Connor, C. E., Rakshit, S., Lewis, J. W. & Van Essen, D. C. (1996). Neural responses to polar, hyperbolic, and Cartesian gratings in area V4 of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 76, 2718-39.
- Gao, Y., Reynaud, A., Tang, Y., Feng, L., Zhou, Y., & Hess, R. F. (2015). The amblyopic deficit for 2nd order processing: Generality and laterality. *Vision Research*, 114, 111-121.
- Gillard-Crewther, S., & Crewther, D. P. (1988). Neural site of strabismic amblyopia in cats: X-cell acuities in the LGN. *Experimental Brain Research*, 72, 503-9.
- Goodyear, B. G., Nicolle, D. A., & Menon, R. S. (2002). High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes. *Strabismus*, 10, 129-136.
- Gstalter, R. J., & Green, D. G. (1972). Laser interferometry in corneal opacification: preoperative visual potential estimation. *Archives of Ophthalmology*, 87, 269-274.
- Gunton, K. B. (2013). Advances in amblyopia: What have we learned from PEDIG trials? *Pediatrics*, 131, 540-547.

- Guzowski, M., Fraser-Bell, S., Rochtchina, E., Wang, J. J., & Mitchell P. (2003). Asymmetric refraction in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 136, 551-553.
- Hallum, L. E., & Movshon, J. A. (2014). Surround suppression supports second-order feature encoding by macaque V1 and V2 neurons. *Vision Research*, 104, 24-35.
- Hamm, L., Chen, Z. D., Li, J. R., Black, J., Dai, S., Yuan, J. P., Yu, M. B., & Thompson, B. J. (2017). Interocular suppression in children with deprivation amblyopia. *Vision Research*, 133, 112-120.
- Hamm, L. M., Black, J., Dai, S., & Thompson, B. (2014). Global processing in amblyopia: A review. *Frontiers in Psychology*, 5.
- Hamm, L. M., Chen, Z. D., Li, J. R., Dai, S., Black, J., Yuan, J. P., Yu, M. B., & Thompson, B. (2018). Contrast-balanced binocular treatment in children with deprivation amblyopia. *Clinical and Experimental Optometry*, 101, 541-552.
- Harrad, R. (1996). Psychophysics of suppression. *Eye (London)*, 10 (Pt 2), 270-3.
- Harrad, R. A., & Hess, R. F. (1992). Binocular integration of contrast information in amblyopia. *Vision Research*, 32, 2135-50.
- Harwerth, R. S., Smith, 3rd, E. L., Crawford, M. L., & von Noorden, G. K. (1990). Behavioral studies of the sensitive periods of development of visual functions in monkeys. *Behavioural Brain Research*, 41, 179-98.
- Harwerth, R. S., Smith, 3rd, E. L., Duncan, G. C., Crawford, M. L. & von Noorden, G. K. (1986). Multiple sensitive periods in the development of the primate visual system. *Science*, 232, 235-8.
- Hayward, J., Truong, G., Partanen, M., & Giaschi, D. (2011). Effects of speed, age, and amblyopia on the perception of motion-defined form. *Vision Research*, 51, 2216-23.
- Headon, M. P., Sloper, J. J., Hiorns, R. W., & Powell, T. P. S. (1981). Shrinkage of cells in undeprived laminae of the monkey lateral geniculate nucleus following late closure of one eye. *Brain Research*, 229, 187-192.
- Headon, M. P., Sloper, J. J., Hiorns, R. W., & Powell, T. P. S. (1985). Effects of monocular closure at different ages on deprived and undeprived cells in the primate lateral geniculate nucleus. *Developmental Brain Research*, 18, 57-78.
- Helveston, E. M. (1966). Relationship between degree of anisometropia and depth of amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*, 62, 757-9.
- Hensch, T. K., & Quinlan, E. M. (2018). Critical periods in amblyopia. *Visual Neuroscience*, 35, E014.
- Hess, R. F., & Baker Jr., C. L. (1984). Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Research*, 24, 1367-1376.

- Hess, R. F., & Bradley, A. (1980). Contrast perception above threshold is only minimally impaired in human amblyopia. *Nature*, 287, 463-4.
- Hess, R. F., Campbell, F. W., & Greenhalgh, T. (1978). On the nature of the neural abnormality in human amblyopia; neural aberrations and neural sensitivity loss. *Pflügers Archivives of European Journal of Physiology*, 377, 201-207.
- Hess, R. F., Campbell, F. W., & Zimmern, R. (1980). Differences in the neural basis of human amblyopias: the effect of mean luminance. *Vision Research*, 20, 295-305.
- Hess, R. F., & Holliday, I. E. (1992). The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision Research*, 32, 1319-39.
- Hess, R. F., & Howell, E. R. (1977). The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision Research*, 17, 1049-55.
- Hess, R. F., Mansouri, B. & Thompson, B. (2011). Restoration of binocular vision in amblyopia. *Strabismus*, 19, 110-8.
- Hess, R. F., Thompson, B., Gole, G. A., & Mullen, K. T. (2010). The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. *Journal of Neurophysiology*, 104, 475-83.
- Hess, R. F., Wang, Y. Z., Demanins, R., Wilkinson, F., & Wilson, H. R. (1999). A deficit in strabismic amblyopia for global shape detection. *Vision Research*, 39, 901-14.
- Ho, C. S., Paul, P. S., Asirvatham, A., Cavanagh, P., Cline, R., & Giaschi, D. E. (2006). Abnormal spatial selection and tracking in children with amblyopia. *Vision Research*, 46, 3274-3283.
- Horton, J. C., & Hocking, D. R. (1996). Pattern of ocular dominance columns in human striate cortex in strabismic amblyopia. *Visual Neuroscience*, 13, 787-795.
- Hou, C., Good, W. V., & Norcia, A. M. (2007). Validation study of VEP vernier acuity in normal-vision and amblyopic adults. *Investigative Ophthalmology of Vision Science*, 48, 4070-8.
- Hoyt, C. S. (2005). Amblyopia: a neuro-ophthalmic view. *Journal of Neuroophthoology*, 25, 227-31.
- Huang, P. C., & Chen, C. C. (2014). A comparison of pedestal effects in first- and second-order patterns. *Journal of Vision*, 14.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1964). Effects of monocular deprivation in kittens. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 248, 492-7.

- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1965). Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *Journal of Neurophysiology*, 28, 1041-1059.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195, 215-43.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology*, 206, 419-36.
- Hubel, D. H., Wiesel T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 278, 377-409.
- Huynh, S. C., Wang, X. Y., Ip, J., Robaei, D., Kifley, A., Rose, K. A., & Mitchell, P. (2006). Prevalence and associations of anisometropia and anisoastigmatism in a population based sample of 6 year old children. *British Journal of Ophthalmology*, 90, 597-601.
- Ikeda, H., & Wright, M. J. (1976). Properties of LGN cells in kittens reared with convergent squint: a neurophysiological demonstration of amblyopia. *Experimental Brain Research*, 25, 63-77.
- Jesus, D. L. d. (2015). Rastreamento visual e por photoscreener em escolares do primeiro ano do ensino fundamental. ed. M. R. Alves. São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP; Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina.
- Joly, O. & E. Frankó (2014). Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: A review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8.
- Kandel, E. R. (2013). *Principles of neural science*. United States of America: McGraw-Hill Companies.
- Kandel, G. L., Grattan, P. E., & Bedell, H. E. (1980). Are the dominant eyes of amblyopes normal? *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 57, 1-6.
- Kanonidou, E., Proudlock, F. A., & Gottlob, I. (2010). Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51, 3502-8.
- Kelly, K. R., Jost, R. M., De La Cruz, A., & Birch, E. E. (2015). Amblyopic children read more slowly than controls under natural, binocular reading conditions. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAPOS*, 19, 515-20.
- Kiorpes, L. (2006). Visual processing in amblyopia: Animal studies. *Strabismus*, 14, 3-10.

- Kiorpes, L., Kiper, D. C., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J. R., & Movshon, J. A. (1998). Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *Journal of Neuroscience*, 18, 6411-6424.
- Kiorpes, L., & McKee, S. P. (1999). Neural mechanisms underlying amblyopia. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 480-6.
- Kiorpes, L., Tang, C., & Movshon, J. A. (2006). Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys. *Visual Neuroscience*, 23, 247-56.
- Knoblauch, K., Vital-Durand, F., & Barbur, J. L. (2001). Variation of chromatic sensitivity across the life span. *Vision Research*, 41, 23-36.
- Kovacs, I., Polat, U., Pennefather, P. M., Chandna, A., & Norcia, A. M. (2000). A new test of contour integration deficits in patients with a history of disrupted binocular experience during visual development. *Vision Research*, 40, 1775-83.
- Kozma, P., & Kiorpes, L. (2003). Contour integration in amblyopic monkeys. *Visual Neuroscience*, 20, 577-588.
- Kugathasan, L., Partanen, M., Chu, V., Lyons, C., & Giaschi, D. (2019). Reading ability of children treated for amblyopia. *Vision Research*, 156, 28-38.
- König, P., Engel, A. K., Löwel, S., & Singer, W. (1993). Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, 5, 501-508.
- Le Vay, S., Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 191, 1-51.
- Lee, B. B. (2004). Paths to colour in the retina. *Clinical & Experimental Optometry*, 87, 239-48.
- Lent, R. (2003). *Cem Bilhões de neurônios*. Sao Paulo: Artmed.
- LeVay, S., Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 191, 1-51.
- Levi, D. M. (2006). Visual processing in amblyopia: human studies. *Strabismus*, 14, 11-9.
- Levi, D. M. (2007). Image segregation in strabismic amblyopia. *Vision Research*, 47, 1833-8.
- Levi, D. M. (2008). Crowding-An essential bottleneck for object recognition: A mini-review. *Vision Research*, 48, 635-654.

- Levi, D. M., & Harwerth, R. S. (1978). Contrast evoked potentials in strabismic and anisometropic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17, 571-5.
- Levi, D. M., & Klein, S. A. (1985). Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*, 25, 979-991.
- Levi, D. M., Klein, S. A., & Sharma, V. (1999). Position jitter and undersampling in pattern perception. *Vision Res*, 39, 445-65.
- Levi, D. M., McKee, S. P., & Movshon, J. A. (2011). Visual deficits in anisometropia. *Vision Research*, 51, 48-57.
- Levi, D. M., Waugh, S. J., & Beard, B. L. (1994). Spatial scale shifts in amblyopia. *Vision Research*, 34, 3315-33.
- Levi, D. M., Yu, C., Kuai, S. G., & Rislove, E. (2007). Global contour processing in amblyopia. *Vision Research*, 47, 512-24.
- Lewis, T. L., & Maurer, D. (2005). Multiple sensitive periods in human visual development: Evidence from visually deprived children. *Developmental Psychobiology*, 46, 163-183.
- Lewis, T. L., & Maurer, D. (2009). Effects of early pattern deprivation on visual development. *Optometry and Vision Science*, 86, 640-646.
- Li, J., Spiegel, D. P., Hess, R. F., Chen, Z., Chan, L. Y., Deng, D., Yu, M., & Thompson, B. (2015). Dichoptic training improves contrast sensitivity in adults with amblyopia. *Vision Research*, 114, 161-72.
- Li, X., Dumoulin, S. O., Mansouri B., & Hess, R. F. (2007). Cortical deficits in human amblyopia: Their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48, 1575-1591.
- Liang, M., Xie, B., Yang, H., Yin, X., Wang, H., Yu, L., He, S., & Wang, J. (2017). Altered interhemispheric functional connectivity in patients with anisometropic and strabismic amblyopia: a resting-state fMRI study. *Neuroradiology*, 59, 517-524.
- Liao, M., Zhao, H., Liu, L., Li, Q., Dai, Y., Zhang, Y., & Zhou, Y. (2016). Training to improve contrast sensitivity in amblyopia: Correction of high-order aberrations. *Scientific Reports*, 6.
- Ling, B. Y., & Dain, S. J. (2008). Color vision in children and the Lanthony New Color Test. *Visual Neuroscience*, 25, 441-4.
- Lowel, S., & Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, 255, 209-12.
- Lv, B., He, H., Li, X., Zhang, Z., Huang, W., Li, M., & Lu, G. (2008). Structural and functional deficits in human amblyopia. *Neuroscience Letters*, 437, 5-9.

- Mangelschots, E., Beerlandt, N., Janssens, H., & Spileers, W. (1996). Colour contrast thresholds are normal in functional amblyopia. *Eye*, 10, 479-484.
- Mansouri, B., Allen, H. A., & Hess, R. F. (2005). Detection, discrimination and integration of second-order orientation information in strabismic and anisometropic amblyopia. *Vision Research*, 45, 2449-2460.
- Mansouri, B., & Hess, R. F. (2006). The global processing deficit in amblyopia involves noise segregation. *Vision Research*, 46, 4104-17.
- Marg, E. (1982). Prentice-Memorial Lecture: Is the animal model for stimulus deprivation amblyopia in children valid or useful? *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 59, 451-64.
- Maurer, D., & Lewis, T. (2001a). *Visual acuity and spatial contrast sensitivity: Normal development and underlying mechanisms*.
- Maurer, D., & Lewis, T. L. (2001b). Visual acuity: the role of visual input in inducing postnatal change. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 239-247.
- Mayer, D. L., Beiser, A. S., Warner, A. F., Pratt, E. M., Raye, K. N., & Lang J. M., (1995). Monocular acuity norms for the Teller Acuity Cards between ages one month and four years. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 36, 671-85.
- McKee, S. P., Levi, D. M., & Movshon, J. A. (2003). The pattern of visual deficits in amblyopia. *Journal of Vision*, 3, 380-405.
- Meier, K., & Giaschi, D. (2017). Unilateral amblyopia affects two eyes: fellow eye deficits in amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58, 1779-1800.
- Mendola, J. D., Conner, I. P., Roy, A., Chan, S. T., Schwartz, T. L., Odom, J. V., & Kwong, K. K. (2005). Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Human Brain Mapping*, 25, 222-36.
- Mirabella, G., Hay, S., & Wong, A. M. (2011). Deficits in perception of images of real-world scenes in patients with a history of amblyopia. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*, 129, 176-83.
- Mohr, H. M., Mues, H. T., Robol, V., & Sireteanu, R. (2010). Altered mental number line in amblyopia--reduced pseudoneglect corresponds to a decreased bias in number estimation. *Neuropsychologia*, 48, 1775-81.
- Mollon, J. D., & Reffin, J. P. (1989). A computer-controlled color-vision test that combines the principles of chibret and of stilling. *Journal of Physiology (London)*, 414, P5-P5.
- Movshon, J. A., Eggers, H. M., Gizzi, M. S., Hendrickson, A. E., Kiorpes, L., & Boothe, R. G. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *Journal of Neuroscience*, 7, 1340-1351.

- Movshon, J. A., & Vansluyters, R. C. (1981). Visual neural development. *Annual Review of Psychology*, 32, 477-522.
- Muckli, L., Kiess, S., Tonhausen, N., Singer, W., Goebel, R., & Sireteanu, R. (2006). Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Research*, 46, 506-26.
- Mullen, K. T., Sankeralli, M. J., & Hess, R. F. (1996). Color and luminance vision in human amblyopia: Shifts in isoluminance, contrast sensitivity losses, and positional deficits. *Vision Research*, 36, 645-653.
- Nassi, J. J., & Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10, 360-372.
- Neu, B., & Sireteanu, R. (1997). Monocular acuity in preschool children: Assessment with the Teller and Keeler acuity cards in comparison to the C-test. *Strabismus*, 5, 185-202.
- Norcia, A. M., Hale, J., Pettet, M. W., McKee, S. P., & Harrad, R. A. (2009). Disparity tuning of binocular facilitation and suppression after normal versus abnormal visual development. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50, 1168-1175.
- Norcia, A. M., Sampath, V., Hou, C., & Pettet, M. W. (2005). Experience-expectant development of contour integration mechanisms in human visual cortex. *Journal of Vision*, 5, 116-30.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W., & Hamer, R. D. (1990). Development of contrast sensitivity in the human infant. *Vision Research*, 30, 1475-86.
- O'Connor, A. R., Birch, E. E., Anderson, S., & Draper, H. (2010). Relationship between binocular vision, visual acuity, and fine motor skills. *Optometry and Vision Science*, 87, 942-947.
- O'Donoghue, L., McClelland, J. F., Logan, N. S., Rudnicka, A. R., Owen, C. G., & Saunders, K. J. (2013). Profile of anisometropia and aniso-astigmatism in children: prevalence and association with age, ocular biometric measures, and refractive status. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54, 602-608.
- Olson, C. R., & Freeman, R. D. (1975). Progressive changes in kitten striate cortex during monocular vision. *Journal of Neurophysiology*, 38, 26-32.
- Pai, A. S. I., Rose, K. A., Leone, J. F., Sharbini, S., Burlutsky, G., Varma, R., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2012). Amblyopia prevalence and risk factors in Australian preschool children. *Ophthalmology*, 119, 138-144.
- Paramei, G. V., & Oakley, B. (2014). Variation of color discrimination across the life span. *Journal of the Optical Society of America A: Optics and Image Science, and Vision*, 31, A375-A384.
- Petzold, A., & Sharpe, L. T. (1998). Hue memory and discrimination in young children. *Vision Research*, 38, 3759-72.

- Piano, M. E., Bex, P. J., & Simmers, A. J. (2015). Perceptual visual distortions in adult amblyopia and their relationship to clinical features. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56, 5533-42.
- Piano, M. E., Bex, P. J., & Simmers, A. J. (2016). Perceived visual distortions in juvenile amblyopes during/following routine amblyopia treatment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57, 4045-54.
- Polat, U., Sagi, D., & Norcia, A. M. (1997). Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. *Vision Research*, 37, 737-44.
- Pollen, D. A. (1999). On the neural correlates of visual perception. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 9, 4-19.
- Popple, A. V., & Levi, D. M. (2000). Amblyopes see true alignment where normal observers see illusory tilt. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11667-72.
- Popple, A. V., & Levi, D. M. (2008). The attentional blink in amblyopia. *Journal of Vision*, 8, 12.1-9.
- Purves, D. (2004). *Neuroscience*. Massachusetts USA: Sinauer Associates, Inc.
- Reynaud, A., Tang, Y., Zhou, Y., & Hess, R. F. (2014). A normative framework for the study of second-order sensitivity in vision. *Journal of Vision*, 14.
- Richards, M. D., Goltz, H. C., & Wong, A. M. E. (2018a). Optimal audiovisual integration in the ventriloquism effect but pervasive deficits in unisensory spatial localization in amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59, 122-131.
- Richards, M. D., Goltz, H. C., & Wong, A. M. F. (2017). Alterations in audiovisual simultaneity perception in amblyopia. *Plos One*, 12.
- Richards, M. D., Goltz, H. C., & Wong, A. M. F. (2018b). Audiovisual perception in amblyopia: A review and synthesis. *Experimental Eye Research*, 183, 68-75.
- Salomao, S. R., & Ventura, D. F. (1995). Large sample population age norms for visual acuities obtained with Vistech-Teller Acuity Cards. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 36, 657-70.
- Schiller, P. H. (1995). Effect of lesions in visual cortical area V4 on the recognition of transformed objects. *Nature*, 376, 342-344.
- Schiller, P. H., Sandell, J. H., & Maunsell, J. H. (1986). Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature*, 322, 824-5.
- Schofield, A. J., & Georgeson, M. A. (2003). Sensitivity to contrast modulation: the spatial frequency dependence of second-order vision. *Vision Research*, 43, 243-59.

- Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye*, 10, 250-258.
- Sengpiel, F., Blakemore, C., & Harrad, R. (1995). Interocular suppression in the primary visual cortex: a possible neural basis of binocular rivalry. *Vision Research*, 35, 179-95.
- Sengpiel, F., Troilo, D., Kind, P. C., Graham, B., & Blakemore, C. (1996). Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived marmosets (*Callithrix jacchus*). *Visual Neuroscience*, 13, 145-60.
- Sharma, V., Levi, D. M., & Klein, S. A. (2000). Undercounting features and missing features: evidence for a high-level deficit in strabismic amblyopia. *Nature Neuroscience*, 3, 496-501.
- Simas, M. L., Nogueira, R. M., & Santos, N. A. (2005). Radial frequency stimuli and sine-wave gratings seem to be processed by distinct contrast brain mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38, 419-30.
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., & Hess, R. F. (2005). The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vision Research*, 45, 449-60.
- Sireteanu, R. (1987). Binocular luminance summation in humans with defective binocular vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 28, 349-55.
- Sloper, J. (2016). The other side of amblyopia. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAPOS*, 20, 1.e1-13.
- Sireteanu, R. (1982). Binocular vision in strabismic humans with alternating fixation. *Vision Research*, 22, 889-896.
- Smith, D. C. (1981). Developmental alterations in binocular competitive interactions and visual acuity in visually deprived cats. *Journal of Comparative Neurology*, 198, 667-676.
- Smith III, E. L., Chino, Y. M., Ni, J., Cheng, H., Crawford, M. L. J., & Harwerth, R. S. (1997). Residual binocular interactions in the striate cortex of monkeys reared with abnormal binocular vision. *Journal of Neurophysiology*, 78, 1353-1362.
- Teller, D. Y. (1997). First glances: the vision of infants. the Friedenwald lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38, 2183-203.
- Teller, D. Y. (1998). Spatial and temporal aspects of infant color vision. *Vision Research*, 38, 3275-82.
- Thompson, B., Richard, A., Churan, J., Hess, R. F., Aaen-Stockdale, C. & Pack C. C. (2011). Impaired spatial and binocular summation for motion direction discrimination in strabismic amblyopia. *Vision Research*, 51, 577-84.

- Toor, S., Horwood, A. M., & Riddell, P. (2018). Asymmetrical accommodation in hyperopic anisometropic amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, 102, 772-778.
- Tychsen, L., Richards, M., Wong, A., Foeller, P., Burkhalter, A., Narasimhan, A., & Demer, J. (2008). Spectrum of infantile esotropia in primates: Behavior, brains, and orbits. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAOPOS*, 12, 375-80.
- Tychsen, L., Wong, A. M. F., & Burkhalter, A. (2004). Paucity of horizontal connections for binocular vision in V1 of naturally strabismic macaques: Cytochrome oxidase compartment specificity. *Journal of Comparative Neurology*, 474, 261-275.
- Van De Graaf, E. S., Van Der Sterre, G. W., Polling, J. R., Van Kempen, H., Simonsz, B., & Simonsz, H. J. (2004). Amblyopia & strabismus questionnaire: Design and initial validation. *Strabismus*, 12, 181-193.
- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., & Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science*, 255, 419-23.
- Varadharajan, S., & Hussaindeen, J. R. (2012). Visual acuity deficits in the fellow eyes of children with unilateral amblyopia. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAOPOS*, 16, 41-45.
- Ventura, D. F., Costa, M. T. V., Costa, M. F., Berezovsky, A., Salomão, S. R., Simões, A. L., Lago, M., Canto Pereira, L. H. M., Faria, M. A. M., Souza, J. M. De, & Silveira, L. C. L. (2004). Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color-vision loss in mercury vapor exposure. *Visual Neuroscience*, 21, 421-429.
- Ventura, D. F., Silveira, L. C. L., Nishi, M., Costa, M. F., Gualtieri, M., Santos, R. M. A. Dos, Pinto, C. T., Moura, A. L. A. De, Rodrigues, A. R., Sakurada, C., Sauma, M. D. F. L. C., & Souza, J. M. De. (2003a). Color vision loss in patients treated with chloroquine. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66, 9-15.
- Ventura, D. F., Silveira, L. C. L., Rodrigues, A. R., Souza, J. M. De, Gualtieri, M., Bonci, D., & Costa, M. F. (2003b). Preliminary norms for the Cambridge Colour Test. *Normal and Defective Colour Vision*, 331-339.
- Von Noorden, G., & Campos, E. (2002). *Binocular vision and ocular motility*. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc.
- Von Noorden, G. K. (1973). Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia. *Investigative Ophthalmology*, 12, 727-738.
- Von Noorden, G. K., & Crawford, M. L. J. (1978). Morphological and physiological changes in the monkey visual system after short-term lid suture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17, 762-768.

- Wang, B., & Ciuffreda, K. J. (2006). Depth-of-focus of the human eye: Theory and clinical implications. *Survey of Ophthalmology*, 51, 75-85.
- Weakley, D. R. (2001). The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. *Ophthalmology*, 108, 163-171.
- Webber, A. L. (2018). The functional impact of amblyopia. *Clinical & Experimental Optometry*, 101, 443-450.
- Wiesel, T. N. (1982). Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*, 299, 583-91.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963a). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in. *Journal of neurophysiology*, 26, 978-993.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963b). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, 26, 1003-17.
- Wilkinson, F., James, T. W., Wilson, H. R., Gati, J. S., Menon, R. S., & Goodale, M. A. (2000). An fMRI study of the selective activation of human extrastriate form vision areas by radial and concentric gratings. *Current Biology: CB*, 10, 1455-8.
- Wilkinson, F., Wilson, H. R., & Habak, C. (1998). Detection and recognition of radial frequency patterns. *Vision Research*, 38, 3555-68.
- Wilson, H. R., Wilkinson, F. & Asaad, W. (1997). Concentric orientation summation in human form vision. *Vision Research*, 37, 2325-2330.
- Winfield, D. A., & Powell, T. P. (1983). Laminar cell counts and geniculo-cortical boutons in area 17 of cat and monkey. *Brain Research*, 277, 223-9.
- Wong, A. M. (2012). New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 47, 399-409.
- Wong, A. M. F., Burkhalter, A., & Tychsen, L. (2005). Suppression of metabolic activity caused by infantile strabismus and strabismic amblyopia in striate visual cortex of macaque monkeys. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAOPOS*, 9, 37-47.
- Wong, E. H., & Levi, D. M. (2005). Second-order spatial summation in amblyopia. *Vision Research*, 45, 2799-809.
- Wong, E. H., Levi, D. M., & McGraw, P. V. (2001). Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input? *Vision Research*, 41, 2951-2960.
- Wong, E. H., Levi, D. M., & McGraw, P. V. (2005). Spatial interactions reveal inhibitory cortical networks in human amblyopia. *Vision Research*, 45, 2810-9.
- Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5, 747-757.

- Zeki, S. M. (1978). Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature*, 274, 423-8.
- Zele, A. J., Pokorny, J., Lee, D. Y., & Ireland, D. (2007). Anisometropic amblyopia: Spatial contrast sensitivity deficits in inferred magnocellular and parvocellular vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48, 3622-3631.
- Zhao, P. F., Zhou, Y. H., Wang, N. L., & Zhang, J. (2010). Study of the wavefront aberrations in children with amblyopia. *Chinese Medical Journal (English edition)*, 123, 1431-5.
- Zhao, W., Jia, W. L., Chen, G., Luo, Y., Lin, B., He, Q., Lu Z. L., Li, M., & Huang, C. B. (2017). A complete investigation of monocular and binocular functions in clinically treated amblyopia. *Science Reports*, 7, 10682.
- Zipori, A. B., Colpa, L., Wong, A. M. F., Cushing, S. L., & Gordon, K. A. (2018). Postural stability and visual impairment: Assessing balance in children with strabismus and amblyopia. *PLoS One*, 13, e0205857.

APÊNDICES

APÊNDICE I - RUÍDO ROSA

No senso comum, a palavra ruído significa barulho, som ou poluição sonora não desejada. Na eletrônica, o ruído pode ser associado à percepção acústica, por exemplo, de um "chiado" característico (ruído branco) ou aos "chuviscos" na recepção fraca de um sinal de televisão. De forma parecida, a granulação de uma foto, quando evidente, também tem o sentido de ruído. No processamento de sinais, o ruído pode ser entendido como um sinal aleatório, sendo importante a relação Sinal/Ruído na comunicação. Na Teoria da informação, o ruído é considerado como portador de informação.

Ruído Rosa ou Ruído de $1/f$ é um sinal ou um processo onde o espectro de frequências, como a densidade espectral de potência é inversamente proporcional à frequência do sinal. O termo originou-se pelas características desse ruído serem intermediárias entre o ruído branco ($1/f^0$) e o ruído vermelho ($1/f^2$), mais conhecido como ruído browniano.

O ruído rosa caracteriza-se por manter a potência (energia) igual entre todas as oitavas sonoras (e também em qualquer outra escala logarítmica). Em termos de uma banda de frequência constante, o ruído rosa decai em uma razão de 3 dB por oitava. Em altas frequências, o ruído rosa nunca se torna dominante tal qual o ruído branco que possui energia constante em função da frequência (o ruído branco é rico na programação de altas frequências).

Figura A1 - Espectro de ruído rosa em escala logarítmica

O sistema auditivo humano percebe as frequências conforme a escala de Bark e tem alta sensibilidade nas frequências de 2-4-kHz. A percepção da diferença entre o ruído rosa e o ruído branco é facilmente perceptível aos ouvidos humanos, mesmo considerando que as maiores diferenças encontram-se nos extremos do espectro de frequências.

Figura A2. Ruído rosa (esquerda) e ruído branco (direita) em um espectro FFT

Do ponto de vista teórico, a produção de um verdadeiro sinal de ruído rosa é impossível pois a energia desse sinal seria infinita, assim como para o ruído branco. Estes sinais são aproximados dentro da banda de frequências desejadas.

De forma similar, existem os ruídos visuais, um ruído de fundo rosa ($1/f$) contempla frequências intermediárias entre o ruído branco ($1/f^0$) e o ruído vermelho, marrom ou browniano ($1/f^2$), sem priorizar somente uma faixa de frequência espacial, isso o aproxima mais da simulação de cenas da natureza que combinam inúmeras frequências espaciais com predomínio de médias frequências. Seria um tipo de ruído mais ecologicamente adequado para o estudo do sistema visual humano, que tem seu pico de sensibilidade por volta de 4 cpg (Schofield and Georgeson 2003, Field 1987).

Figura: Exemplos de (a) Ruído branco, (b) ruído branco modulado com luminância, (c) ruído branco modulado com contraste, (d) ruído vermelho, (e) ruído vermelho modulado com luminância, (f) ruído vermelho modulado com contraste, (g) ruído rosa, (h) ruído rosa modulado com luminância, (i) ruído rosa modulado com contraste

Referências:

Field, D. J. (1987). Relations Between the Statistics of Natural Images and the Response Profiles of Cortical Cells. *Journal of the Optical Society of America A*. 4: 2379–2394.

Keshner, M. S. (1982). $1/f$ noise. *Proceedings of the IEEE*. 70 (3): 212–218.

Mandelbrot, B. B. and Van Ness, J. W. (1968). Fractional Brownian motions, fractional noises and applications. *SIAM Review*. 10 (4): 422–437.

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da Ambliopia Estrabísmica e Ambliopia Anisométrica na Visão de Contrastes com Diferentes Níveis de Complexidade Espacial e de Cromaticidade

Pesquisador: ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66767317.5.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.065.504

Apresentação do Projeto:

Comparação das respostas aos testes de sensibilidade ao contraste com diferentes níveis de complexidade espacial e de visão de cores entre pacientes com ambliopia por estrabismo, ambliopia por anisometropia e indivíduos normais.

Objetivo da Pesquisa:

Uma vez que a ambliopia, seja por estrabismo ou privação visual, leva a efeitos prejudiciais para o desenvolvimento do sistema visual e a maior parte dos estudos se concentra em medidas de funções espacial, principalmente a acuidade visual, este trabalho tem como objetivos:

1. Estudar o processamento visual de funções visuais espaciais, pela sensibilidade ao contraste de luminância, as respostas para incrementos e decrementos de luz (sistemas ON e OFF) da via magnocelular.
2. Estudar o processamento visual de funções espaciais pela sensibilidade ao contraste em diferentes níveis de complexidade, usando diferentes estímulos que são processados por diferentes áreas corticais de processamento visual.
3. Avaliar a discriminação de cromaticidade (via parvocelular). Com isso pretende-se determinar que vias estão acometidas em pacientes com ambliopia, se há alteração também do olho dominante do indivíduo ambliope assim como comparar esses acometimentos em diferentes níveis

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

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.065.504

de gravidade da ambliopia e dos seus tipos etiológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme a pesquisadora:

"Riscos:

Os riscos dos testes são mínimos. Tratam-se de testes não invasivos, computadorizados. Não haverá exame clínico oftalmológico nem uso de medicações para a realização dos testes. Por se tratarem de testes psicofísicos de alta exigência e de média duração pode haver cansaço visual transitório. Os pacientes serão orientados que os testes poderão ser suspensos a qualquer momento caso haja qualquer desconforto.

Benefícios:

Primeiramente, esperamos contribuir para o esclarecimento de como as diversas funções visuais podem estar alteradas na ambliopia, considerando diferentes grupos de ambliopes. Este esclarecimento tem uma aplicação direta na definição da própria doença, uma vez que, como mostrado na introdução, as diferentes definições, apontando diferentes aspectos funcionais, atestam um ainda desconhecimento das características

psicofisiológicas e funcionais da própria doença, mas que, no entanto, não comportam mais a definição clássica que contempla, apenas, redução de acuidade visual sem causa orgânica. A ambliopia é uma das mais antigas doenças visuais conhecidas. No entanto, muito dos aspectos psicofisiológicos e perceptuais ainda são desconhecidos. Este estudo dá-se como diversas funções visuais básicas na ambliopia é, em grande parte,

inédito, no sentido de as funções quedas quais estudaremos, como a visão de cores, a sensibilidade ao contraste de diferentes níveis de complexidade foram pouco estudadas e tiveram resultados controversos. Os tratamentos clássicos empregados na ambliopia, oclusão do melhor olho e uso de óculos, são os mesmo há mais de 60 anos, têm alta taxa de insucesso e recidiva além de não normalizar as diferentes funções visuais

que são acometidas pela ambliopia além da acuidade visual monocular. Com o avanço das descobertas das vias visuais afetadas e o desenvolvimento tecnológico que propicia o estímulo dessas vias, mostrou-se que há possibilidade de recuperação desses déficits mesmo após o período crítico de desenvolvimento visual. Nesta direção, os resultados deste estudo podem impulsionar os profissionais para que se realize uma avaliação oftalmológica clínica de rotina que contemple outras medidas funcionais, além da acuidade visual. Isto, certamente, permitirá um melhor mapeamento das funções visuais do indivíduo que permitirá que profissionais da saúde, oftalmologistas e ortoptistas, possam realizar

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

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.065.504

planejamentos terapêuticos mais eficazes, com base em diversas informações funcionais para que com isso os pacientes possam ganhar em termos de qualidade funcional da visão em qualquer fase da sua vida."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Número de participantes: 60

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

Controles 20 Sensibilidade aos Contrastes e Discriminação de Cores

Ambliopes 40 Sensibilidade aos Contrastes e Discriminação de Cores

Os critérios de inclusão para o grupo controle são:

- Acuidade visual de optotipos e estereopsia normais com correção óptica se necessária.
- Ausência de estrabismo permanente ou intermitente.
- Ausência de outras patologias oculares.- Não estarem utilizando medicamentos de ação no sistema nervoso central.
- Concordância e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão para o grupo dos ambliopes são:

- Redução de acuidade visual de optotipos (em pelo menos 1 dos olhos de 1 oitava ou presença de uma diferença interocular de visão maior ou igual a 0,01 logMar).
- Tratamento prévio da ambliopia com resultado estável há mais de 6 meses.
- Estrabismo (hetrotropias, com ou sem tratamento cirúrgico prévio).
- Diferença inter-ocular significativa de erro refracional (acima de 1,5 dioptrias esféricas e/ou 1,0 dioptria cilíndrica).
- Ausência de outras patologias oculares.
- Não estarem utilizando medicamentos de ação no sistema nervoso central.
- Concordância e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão para o grupo dos ambliopes são:

- Ambliopia de causa orgânica
- Acuidade visual menor que 0.8 logMar e maior que 0.1logMAR
- Altas ametropias (miopias e hieprmetropias maiores que 15 dioptrias esféricas)
- Déficit cognitivo

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

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.065.504

- Falta de colaboração para a realização de todos os exames.

Os critérios de exclusão para o grupo dos controles:

- Altas ametropias (miopias e hipermetropias maiores que 15 dioptrias esféricas)
- Déficit cognitivo
- Falta de colaboração para a realização de todos os exames.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está de acordo com a resolução 466/12.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Se o projeto prevê aplicação de TCLE, todas as páginas do documento deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo voluntário e a última página assinada por ambos, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEPH de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEPH antes de ser implementada. De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS o relatório final do projeto desenvolvido, conforme preenchimento de Protocolo disponível na página do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP, do site do IPUSP. Em seguida, o protocolo preenchido deverá ser enviado ao CEPH pela Plataforma Brasil, ícone Notificação, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_469768.pdf	04/03/2017 09:41:38		Aceito
Declaração de	declaracaoCEPH.pdf	04/03/2017	ROBERTA MELISSA	Aceito

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

USP- INSTITUTO DE
PSICOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.065.504

Pesquisadores	declaracaoCEPH.pdf	09:39:43	BENETTI ZAGUI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_CEPH_Responsavel.pdf	04/03/2017 09:36:24	ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	04/03/2017 09:34:48	ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPLATAFORMABRASIL.pdf	15/02/2017 23:29:55	ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI	Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasil.pdf	15/02/2017 22:40:09	ROBERTA MELISSA BENETTI ZAGUI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Maio de 2017

Assinado por:
Helena Rinaldi Rosa
(Coordenador)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Impacto da Ambliopia Estrabísmica e Ambliopia Anisometrópica na Visão de Contrastes com Diferentes Níveis de Complexidade Espacial e de Cromaticidade"

Professor Doutor Marcelo Fernandes da Costa, Roberta Melissa Benetti Zagui

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa que tem o objetivo de avaliar diferentes funções visuais como visão de cores e contraste em pacientes com e sem ambliopia.

Ambliopia é uma alteração da visão decorrente de problemas oculares iniciados na infância que prejudicam o bom desenvolvimento visual. É uma causa de baixa visão que pode ser prevenida se tratada adequadamente e por isso a preocupação em estudá-la. O estudo, baseado nos resultados dos exames, será realizado no Laboratório de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica do Departamento de Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Os exames não são invasivos e não oferecem riscos de dano físico e/ou psicológico ao participante.

Serão utilizados testes visuais, aplicados para ambos os olhos, com a apresentação de estímulos visuais de cor e contraste espacial em telas de computador a serem reconhecidos pelo indivíduo, a resposta será dada ao computador para análise dos dados. Nestes exames psicofísicos algumas imagens quadradas, em formato de da letra "C", em listras e radiais (coloridas ou pretas e brancas) serão apresentadas em monitor de computador em sala totalmente escurecida, você ficará sentado em frente ao monitor e deverá responder, verbalmente ou através de uma caixa de controle ou teclado do computador, quando perceber a imagem no monitor, ou quando a imagem piscar. Os exames serão realizados em um dia em única sessão e a avaliação dura aproximadamente duas horas. Pode existir desconforto mínimo como cansaço visual à realização dos testes, porém não há riscos à integridade visual ou às estruturas anatômicas oculares já que se tratam de testes subjetivos e não haverá manipulação de tecidos ou uso de medicações. Os dados coletados serão analisados, comparando os resultados de

indivíduos com e sem o problema ocular. Como trata-se de estudo observacional, os resultados não implicarão em tratamento e acompanhamento posterior. Os dados serão sigilosos e os nomes dos participantes não serão divulgados. Caso ocorra detecção de qualquer outro problema oftalmológico será feita orientação e encaminhamento para o tratamento necessário.

Sendo voluntário para este estudo:

- Você fica livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo antes e durante o curso da pesquisa.
- Sua participação no estudo é totalmente voluntária. Você terá a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo.
- Os resultados serão sigilosos e seu nome não será divulgado. Apenas os dados dos resultados dos exames poderão ser divulgados em publicações científicas.
- Você poderá tomar conhecimento dos resultados obtidos ao final da pesquisa, se desejar.
- Você receberá uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido
- As despesas decorrentes da participação na pesquisa, como transporte e alimentação, serão ressarcidas pelo Laboratório.
- Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de procurar acompanhamento médico.

A principal investigadora é *Roberta Melissa Benetti Zagui*, que pode ser encontrada no endereço – Av. Profº Mello Moraes, 1721 - Cidade Universitária. Telefone(s) 11-3091 4263.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP (CEP-HU) no endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-000 – São Paulo – SP - Telefone: 3091-9457 – Fax: 3091-9452 - Email: cep@hu.usp.br.

Caso seja detectado no sujeito que está sendo selecionado algum problema de saúde previamente ao início da pesquisa, ele será encaminhado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento. Se houver intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será atendido no HU/USP segundo o critério de assistência do mesmo (hospital de atendimento secundário). Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS.

“Após ter lido as informações acima (ou alguém ter lido), estou ciente de que o estudo será útil para o conhecimento de possíveis alterações visuais causadas pela Ambliopia e autorizo a utilização dos resultados dos meus exames para a análise dos dados e divulgação no resultado da pesquisa”

Assinatura do Participante ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

Nome do Participante: _____

Documento de identidade: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefones: _____

Nome do Responsável: _____

Documento de identidade: _____ Data de nascimento: ____/____/____

São Paulo, ____ de _____ de _____