Universidade de São Paulo

Instituto de Psicologia

Gloria Liliana Duque Chica

**Estudo da resposta da melanopsina
na neuropatia óptica e no distúrbio de sono
através do reflexo pupilar à luz**

São Paulo

2015

Gloria Liliana Duque-Chica

**Estudo da resposta da melanopsina
na neuropatia óptica e no distúrbio de sono
através do reflexo pupilar à luz**

(Versão original)

Tese apresentada ao Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo,
como parte das exigências para obtenção
do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Neurociência e
Comportamento

Orientação: Prof^a Dra. Dora Selma Fix Ventura

Co-orientação: Dra. Ana Laura de Araújo Moura

São Paulo

2015

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

Duque-Chica, Gloria Liliana.

Estudo da resposta da melanopsina na neuropatia óptica e no distúrbio de sono através do reflexo pupilar à luz / Gloria Liliana Duque-Chica; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2015.

139 f.

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

1. Células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs) 2. Melanopsina 3. Reflexo pupilar à luz (RPL) 4. Neuropatia óptica glaucomatosa 5. Apnéia obstrutiva do sono 6. Sensibilidade ao contraste espacial de luminância 7. Visão de cores I. Título.

BF241

Gloria Liliana Duque-Chica

Estudo da resposta da melanopsina na neuropatia óptica e no distúrbio de sono através do reflexo pupilar à luz

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

Aprovado em: _____ / _____ / _____

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Dora Fix Ventura _____

Instituto de Psicologia – USP

Prof. Dr. _____

Instituição

Prof. Dr. _____

Instituição

Prof. Dr. _____

Instituição

Prof. Dr. _____

Instituição

AC,

Que es la Luz, mi luz, mi norte, mi fortaleza, mi paz, y el Amor.

Agradecimentos

À Professora Dora Fix Ventura, pela grande oportunidade científica, o privilégio de fazer parte do seu grupo e tê-la como orientadora.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado, processo (6160107).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado, processo (2013/03553-0).

Ao Programa de Mobilidade Internacional de Pós-Graduação, Bolsa Santander, pelo apoio financeiro durante o estagio no Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada – IOBA, em Valladolid-Espanha.

À todos os pacientes com glaucoma e apnéia obstrutiva do sono, e aos controles que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.

À Dra. Ana Laura de Araújo Moura, pela coorientação, pela avaliação oftalmológica de pacientes e principalmente, por me instruir no conhecimento sobre o protocolo da pupilometria.

Ao Dr. Balázs Vince Nagy, pela amizade, pelo suporte, pela dedicação de seu tempo a discussões que enriqueceram este trabalho, e pela sua significativa contribuição nas diferentes etapas desta pesquisa.

À equipe da Unifesp que colaborou com este trabalho, liderada pelo Prof. Augusto Paranhos, pela importantíssima colaboração desde o início da pesquisa e especialmente, quero agradecer a dedicação da Carolina Barbosa Gracitelli, sempre pronta e disposta para o trabalho. Também quero agradecer à Geraldine Melo, pela gentileza em avaliar vários dos pacientes com apnéia.

Ao Dr. Michel Buriham Cahali que tornou possível a realização desse trabalho no Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da USP ao disponibilizar o espaço para a realização das triagens dos pacientes com apnéia obstrutiva do sono.

À Andressa Borges pela gentileza, a disponibilidade e a eficiência com que sempre contribuiu no acesso à informação para a triagem dos pacientes.

À Dra. Kallene Vidal, pela colaboração no encaminhamento de pacientes com glaucoma, pela dedicação incansável de seu tempo na avaliação oftalmológica deles, e pela ajuda durante a análise estatística e discussão dos resultados.

Ao Vinicius Frayze David pela valiosa contribuição na análise estatística dos dados.

Ao Prof. Marcelo Fernandes da Costa, à Prof^a. Daniela Bonci e ao Prof. Russell Hammer, pelas suas aportações e orientações.

À Valtenice França, à Ana Luiza Milioni e à Einat Hauzman, pelo carinho e pela significativa ajuda.

À meus queridos amigos, Valeria Duarte, pela amizade, pelo apoio e pela ajuda constante. À Gabriela Ioshimoto, ao Claudiel dos Santos, à Prof^a. Mirella Gualtieri, e a todos os colegas do laboratório, pela ajuda, os bons momentos e o conhecimento compartilhado.

A las religiosas, Hijas de la Caridad, de la Residencia Universitaria Labouré, mi agradecimiento y cariño por el afecto y los cuidados amorosos, que recibí de todas ustedes durante mi estancia en Valladolid.

Agradecimientos personales

A mi familia, mi hermana Alexandra, mi sobrina Ana Soan, a Lolito, a Wilfor, a Margarita, a Sergio, a Arturo, a Rubiel, a Hernán y a Oscar. A mis suegros, Amparo y Roberto. A mis queridas amigas Angela y Eliana, a Silvia, a Zahida, a Ehilduara, a Claudia, y a mis amigos Germán, Gustavo, Luis Antonio, y Yuniesky, por el cariño y la compañía durante estos recorridos, real o virtual, siempre, motivo de alegría.

A la memoria de una gran mujer y una gran amiga, Lilian Sánchez Suárez.

A mi amada Lolita...

A mis padres, Alberto Duque Santa y Ana Chica de Duque, nunca terminaría de expresar todo mi agradecimiento y todo mi amor.

Y a vos, Jorge Mario Osorio Guillén: "Visste du någonsin att du var vinden under mina vingar, som lärde mig att flyga? Visste du någonsin att du är min hjälte, och nästan allt jag skulle vilja vara? Så, jag kan flyga högre än en örn, för du är vinden under mina vingar".

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

A autora recebeu bolsa de doutorado CAPES Programa (PEG-PG) (01/08/2011 a 31/06/2013; Processo 6160107) e bolsa de doutorado direito FAPESP (01/07/2013 a 31/07/2015; Processo 2013/03553-0).

Resumo

Duque-Chica, G. L. Estudo da resposta da melanopsina na neuropatia óptica e no distúrbio de sono através do reflexo pupilar à luz. 2015. Tese de doutorado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Dentre as células ganglionares da retina existe uma pequena população de células que contem melanopsina e respondem diretamente à luz. Estas são as células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs), cujas funções são principalmente não visuais. Dentre as funções não visuais das ipRGCs sua influência na resposta pupilar dependente da luz foi o objeto central desta tese. Tanto a retina interna, através das ipRGCs, quanto a retina externa, através dos bastonetes e cones, fornecem uma informação neural que regula a resposta pupilar à luz (RPL). Este estudo avaliou a integridade das ipRGCs através do RPL em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), leve, moderado e avançado, e em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), moderada e grave. Também foi avaliada a discriminação cromática e a sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SC), a perimetria visual e a espessura da retina avaliada por tomografia de coerência óptica (OCT). Foram avaliados 98 participantes: 45 pacientes com GPAA (♀ 27, ♂ 18; idade média = $65,84 \pm 10,20$), 28 pacientes com SAOS (♀ 14, ♂ 14; idade média = $52,93 \pm 7,13$), e 25 controles (♀ 17, ♂ 8; idade média = $54,27 \pm 8,88$). Após o exame oftalmológico foram avaliadas a SC de grades e a discriminação de cores através do Cambridge Colour Test (CCT). A avaliação do RPL foi feita apresentando-se flashes de 470 e 640 nm, de 1s de duração, em 7 luminâncias desde -3 até $2.4 \log \text{cd/m}^2$ em um Ganzfeld Q450 SC (Roland Consult). O RPL foi registrado pelo sistema de eye tracker *View Point System* (Arrington Research Inc.). Os testes foram realizados em ambos os olhos, de forma monocular e no escuro. Para a comparação dos dados entre os grupos, utilizou-se um modelo de equações de estimação generalizada (GEE), para correção da dependência entre os dois olhos. O RPL dos pacientes com GPAA moderado e avançado apresentou redução significativa na amplitude do pico, dependente da severidade do glaucoma, nas diferentes luminâncias tanto para 470 nm quanto para 640 nm, evidenciando redução das contribuições dos cones e bastonetes ao RPL. As contribuições das ipRGCs ao RPL (avaliadas pela amplitude da resposta sustentada entre 6-8 s) foram também significativamente menores em GPAA moderado e avançado. No estado inicial do GPAA as contribuições das ipRGCs para o RPL encontram-se preservadas. No entanto, o GPAA parece afetar o processamento espacial desde o início da doença. Nos pacientes com GPAA leve foi observada uma perda acentuada nas faixas baixas de frequência espacial, compatível com prejuízo seletivo das células ganglionares do tipo M. A SC de pacientes com GPAA moderado e

avanzado mostrou perdas nas faixas baixas e altas de frequência espacial, apontando um prejuízo nas vias parvo- e magnocelulares. Uma perda significativa da discriminação de cores no eixo azul-amarelo foi observada em todos os estágios do GPAA. O RPL nos pacientes com SAOS está parcialmente preservado, não obstante, as respostas da amplitude do pico para o flash de 470 nm diminuem conforme aumenta a severidade da SAOS. As contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL, foram significativamente menores em algumas das luminâncias. Não foram observadas diferenças significativas de SC ou discriminação de cores nos pacientes com SAOS. Em conclusão, no estágio moderado e avanzado do glaucoma tanto as contribuições das ipRGCs ao RPL quanto as vias M e P, se encontram mais afetadas do que no início do GPAA, quando a via parvocelular e as contribuições das ipRGCs ao RPL parecem estar mais preservadas.

Palavras-chave: Células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs), melanopsina, reflexo pupilar à luz (RPL), neuropatia óptica glaucomatosa, apnéia obstrutiva do sono, sensibilidade ao contraste espacial de luminância, visão de cores.

Abstract

Duque-Chica, G. L. Study of melanopsin responses in optic neuropathy and sleep disturbance by means of the pupillary light reflex. 2015. Thesis doctoral. Instituto de Psicologia. Universidade de São Paulo.

Among the retina ganglion cells there are a small population of cells containing melanopsin and which respond directly to light. They are the intrinsically photosensitive ganglion cells (ipRGCs), whose functions are mainly non-visual. Among these non-visual functions of the ipRGCs, their influence on the pupillary response as a function of light was the central subject of this thesis. Both the inner retina through the ipRGCs and the outer retina through the rods and cones, provide neural information that regulates the pupillary light response (PLR) to light. This study evaluated the integrity of ipRGCs through PLR in patients with Primary Open Angle Glaucoma (POAG), mild, moderate and advanced, and in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), moderate and severe. We evaluated also the color discrimination and achromatic spatial contrast sensitivity (CS), visual perimetry and retinal thickness evaluated by Optical Coherence Tomography (OCT). 98 participants were evaluated, 45 patients with POAG (♀ 27 ♂ 18; mean age = 65.84 ± 10.20), 28 with OSAS (♀ 14 ♂ 14; mean age = 52.93 ± 7.13) and 25 controls (♀ 17 ♂ 8; mean age = 54.27 ± 8.88). After the ophthalmological exam it was evaluated the contrast sensitivity and color discrimination measures using the Cambridge Colour Test (CCT). Pupil responses were elicited by Ganzfeld (Q450 SC, Roland Consult) presentation of 1-sec flashes of 470- and 640-nm at 7 luminance from -3 to 2.4 log cd/m². PLR was measured with the eye tracker system *View Point* (Arrington Research Inc.). The tests were performed monocularly, on both eyes, in a darkened room. In order to compare data across groups, we used a General Estimating Equations (GEE) to adjust for within subject inter-eye correlations. Patients with moderate and advanced POAG had a significantly decreased PLR that depends on the severity of the glaucoma, for both the 470- and 640-nm stimuli, making evident the reduction of the contributions of the cones and rods to the PLR. The contributions of ipRGCs to PLR (assessed by the amplitude of the sustained response between 6 – 8 sec) were also significantly lower in patients with moderate and advanced POAG. In the initial and mild stages of POAG the contribution of ipRGCs to the PLR is preserved. However, POAG appears to affect spatial processing from the early stages of the disease. Mild-POAG patients showed a marked loss in the low spatial frequency bands, compatible with selective loss of magnocellular ganglion cells. The CS of patients with moderate and advanced POAG showed losses at both low and high spatial frequencies, suggesting a loss in both parvo- and magnocellular channels. A significant loss of color discrimination along the blue-yellow axis was observed in all

stages of POAG. The PLR in patients with OSAS is partially preserved, however the peak amplitude responses for the 470-nm flash decreased with increased severity of OSAS. The contributions of the photoreceptors of the outer retina to the PLR were significantly lower at some of the luminance. Significant differences in CS or color discrimination were not observed in patients with OSAS. In conclusion, in moderate and advanced stages of glaucoma, both the contributions of ipRGCs to PLR as well as the M- and P channels, were found more affected than at the beginning of POAG, in contrast the parvocellular channel and the contributions of ipRGCs on the PLR would be more preserved.

Keywords: Intrinsically photosensitive ganglion cells (ipRGCs), melanopsina, pupillary light reflex (PLR), glaucomatous optic neuropathy, obstructive sleep apnea, spatial luminance contrast sensitivity, color vision.

Sumário

Lista de Abreviaturas	xvi
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
1 Introdução	21
1.1 Anatomia e fisiologia das ipRGCs	24
1.2 ipRGCs e os ritmos circadianos	27
1.3 ipRGCs e o reflexo pupilar à luz	29
1.4 Neuropatia óptica	33
1.4.1 Glaucoma	34
1.5 Distúrbios do sono	36
1.5.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono	36
2 Justificativa	39
3 Objetivos	41
3.1 Objetivos Específicos	41
4 Método	42
4.1 Participantes	42
4.1.1 Critérios de Inclusão	43
4.1.2 Critérios de Exclusão	44
4.2 Procedimentos	45
4.2.1 Reflexo Pupilar à Luz	45
4.2.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância	48
4.2.3 Visão de Cores	49
4.2.4 Campimetria Visual	50
4.2.5 Tomografia de Coerência Óptica (OCT)	51
4.2.6 Avaliação da qualidade do sono	51
4.2.6.1 Questionários	51
4.2.6.2 Registro de Polissonografia	52
4.3 Tratamento dos dados e análise dos resultados	53
5. Resultados	55
5.1 Resultados obtidos da espessura média da CFNR e do campo visual.	55
5.2 Reflexo pupilar à luz do grupo Glaucoma	58
5.2.1. Amplitude do Pico	60

5.2.2. Resposta sustentada	61
5.2.3. Latência do Pico de Constrição Pupilar	63
5.3 Reflexo pupilar à luz do grupo SAOS	65
5.3.1. Amplitude do Pico	65
5.3.2. Resposta sustentada	68
5.3.3. Latência do Pico de Constrição Pupilar	69
5.4 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância	71
5.4.1 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância: GPAA	72
5.4.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância: SAOS	73
5.5 Visão de cores	73
5.5.1 Visão de cores: GPAA	74
5.5.2. Visão de cores: SAOS	76
5.6 Qualidade do sono	77
5.6.1 PSQI: GPAA	77
5.6.2 PSQI: SAOS	78
5.7 Correlações	80
6. Discussão	85
6.1 Glaucoma Primário de Ângulo Aberto	85
6.1.1 Reflexo Pupilar à Luz	85
6.1.2 Sensibilidade ao contraste espacial de luminância	90
6.1.3 Visão de cores	93
6.2 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono	95
7. Conclusões	97
Referências Bibliográficas	99
Anexos	117

Lista de Abreviaturas

AASM	Academia Americana de Medicina do sono (<i>American Academy of Sleep Medicine</i>)
AP	Amplitude do pico
CCG	Camada de células ganglionares
CCT	Cambridge Colour Test
cd/m ²	candela/metro ² (unidade de luminância)
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CNE	Camada nuclear externa
CNI	Camada nuclear interna
CPE	Camada plexiforme externa
CPI	Camada plexiforme interna
EW	Núcleo de Edinger-Westphal
FE	Frequência espacial
FI	Formação de imagem
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
IAH	Índice de apnéia-hipopnéia
ipRGCs	Células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (<i>intrinsically photosensitive retinal ganglion cells</i>)
MD SAP	Perimetria automatizada de padrão
NFI	Não formadora de imagem
NSQ	Núcleo supraquiasmático
OCT	Tomografia de coerência óptica.
PIO	Pressão intraocular
PSG	Polissonografia
PSQI	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)
RGCs	Células ganglionares da retina (<i>retinal ganglion cells</i>)
RPL	Reflexo pupilar à luz
RS	Resposta sustentada
SAOS	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SC	Sensibilidade ao contraste de luminância espacial
SNC	Sistema nervoso central

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura da retina de mamíferos (Santiago Ramón y Cajal, 1900).....	22
Figura 2: Caracterização molecular da melanopsina em humanos.....	25
Figura 3: Diferentes subtipos de ipRGCs.....	26
Figura 4: Sensibilidade espectral de bastonetes, cones S, L, M e ipRGCs.....	27
Figura 5: Parâmetros do reflexo pupilar à luz.....	31
Figura 6: A. Imagem do Ganzfeld Q450 SC (<i>Roland Consult</i>). B. Eye tracker View Point System (<i>Arrington Research Inc.</i>) C. Registro pupilar pelo View Point System (<i>Arrington Research Inc.</i>).....	46
Figura 7: Protocolo de avaliação do RPL.....	47
Figura 8: Representação da condição experimental para o isolamento da contribuição dos diferentes fotorreceptores ao RPL	47
Figura 9: Espessura média da CFNR pelo exame OCT Cirrus em relação ao grupo controle e a severidade do GPAA e da SAOS.....	57
Figura 10: Valores médios de MD obtidos a partir da campimetria automatizada do Humphrey Field Analyzer II – 750i (Carl Zeiss Meditec) em relação ao grupo controle e a severidade do GPAA e da SAOS.....	58
Figura 11: Diâmetro Pupilar Normalizado para as diferentes luminâncias do flash....	59
Figura 12: Amplitude média normalizada do pico da constricção pupilar, em função da luminância do flash azul ($\log \text{ cd/m}^2$), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado.....	60
Figura 13: Amplitude média normalizada do pico da constricção pupilar, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{ cd/m}^2$), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado.....	61
Figura 14: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o termino do flash, em função da luminância do flash azul ($\log \text{ cd/m}^2$), para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado.....	62

Figura 15: Respostas sustentadas médias entre 6 e 8 s após o término do flash, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado.....	63
Figura 16: Latência média do pico em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado.....	64
Figura 17: Latência média do pico em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado.....	64
Figura 18: Diâmetro Pupilar Normalizado para as diferentes luminâncias do flash....	66
Figura 19: Amplitude média normalizada do pico de constrição pupilar, em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	67
Figura 20: Amplitude média normalizada do pico de constrição pupilar, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	67
Figura 21: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o termino do flash, em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	68
Figura 22: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o termino do flash, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	69
Figura 23: Latência média do pico de constrição pupilar na RPL em função da luminância do flash luz ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	70
Figura 24: Latência média do pico de constrição pupilar na RPL em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave.....	70
Figura 25: Médias de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para as frequências espaciais testadas para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado.....	72

Figura 26: Médias de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para as frequências espaciais testadas para os grupos controle e SAOS, moderada e grave.....	73
Figura 27: Limiar de discriminação de cores (em unidades $u'v' \times 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan e tritan, medidos com o CCT (<i>Cambridge Research Systems</i>) para os grupos controle e GPAA segundo a severidade.....	75
Figura 28: Elipse de McAdam para discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média dos grupos controle e GPAA segundo a severidade.....	75
Figura 29: Valores de limiar (em unidades $U'V' \times 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan e tritan, medidos com o CCT (<i>Cambridge Research Systems</i>) para os grupos controle e SAOS segundo a severidade.....	76
Figura 30: Elipse de McAdam para discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média dos grupos controle e SAOS segundo a severidade.....	76
Figura 31: Índice Global de Sono PSQI em relação aos controles e a severidade do glaucoma. O global PSQI >5 indica baixa qualidade do sono.....	78
Figura 32: Índice Global de Sono PSQI em relação aos controles e a severidade da SAOS. O global PSQI > 5 indica baixa qualidade de sono.....	79
Figura 33: Correlação entre a espessura média global da CFNR e a frequência espacial 2.0 cpg do teste de sensibilidade ao contraste de luminância espacial.....	81
Figura 34: Correlação entre a espessura média global da CFNR e as contribuições das ipRGCs (AP e RS entre 6-8 s) ao RPL para o o flash azul na luminância de 2.4 log cd/m ² para o grupo GPAA.....	85
Figura 35: Correlação entre as médias de MD SAP e as contribuições das ipRGCs (AP e RS entre 6-8 s) ao RPL para o o flash azul na luminância de 2.4 log cd/m ² para o grupo GPAA.....	85
Figura 36: Representação das médias do grupo controle e GPAA nas condições experimentais para o isolamento das contribuições dos diferentes fotorreceptores para o RPL.....	88

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características dos fotorreceptores de primatas.....	28
Tabela 2: Protocolo de triagem ocular e critérios de inclusão para os participantes controles e pacientes com SAOS.....	44
Tabela 3: Dados demográficos dos grupo controle, GPAA e SAOS.....	56
Tabela 4: Dados dos limiares no teste de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos controle, GPAA e SAOS.....	71
Tabela 5: Resultados da discriminação de cores utilizando o Cambridge Colour Test para os grupos controle, GPAA e SAOS.....	74
Tabela 6: Comparação das médias (M) $\pm$ desvios-padrões (DP) do valor global e dos componentes do PSQI entre pacientes com glaucoma e indivíduos saudáveis. 77	77
Tabela 7: Comparação da média (M) $\pm$ desvio-padrão (DP) do valor global e dos componentes do PSQI entre pacientes com SAOS e indivíduos saudáveis.....	79
Tabela 8: Índices de correlação entre parâmetros da resposta pupilar à luz e a medida da espessura média global da CFNR, campo visual (MD SAP) e variáveis de qualidade de sono.....	82

1. Introdução

Desde os invertebrados até os primatas, o sistema visual desempenha um papel fundamental na interação dos animais com o ambiente e na sua sobrevivência. Sua função é transmitir informações sobre o ambiente, absorvendo a energia luminosa na retina, transformando-a em energia química e elétrica, e assim ativando diferentes vias paralelas que processam as informações desde a retina até o sistema nervoso central (SNC).

O olho humano é um órgão visual extremadamente complexo e refinado. Nos vertebrados é formado por três camadas dispostas concêntricamente: a camada externa é constituída pela córnea e a esclera que dão suporte e proteção ao olho. A camada média ou vascular, a úvea, formada pela íris, a coróide e o corpo ciliar, provê nutrientes para a camada mais interna, a retina, o tecido neural que contém as células receptoras fotossensíveis. Esta estrutura altamente organizada é constituída morfologicamente por dez camadas e seis tipos diferentes de neurônios.

Da retina partem duas vias: a via visual clássica **formadora de imagem** e, mais recentemente descrita, uma via “**não formadora de imagem**”.

A via visual clássica “**formadora de imagem**” (**FI**) fornece uma alta resolução espacial e temporal, permite detectar e rastrear objetos no mundo visual, tem início com a absorção de fótons pelas opsinas, que são moléculas existentes nos segmentos externos dos fotorreceptores clássicos: **cones e bastonetes** (Ramón y Cajal, 1893). Ao absorver fótons, essas moléculas iniciam uma cascata de eventos que levam à comunicação eletroquímica do fotorreceptor na Camada Plexiforme Externa (CPE) para as células bipolares, cujos corpos celulares se encontram na Camada Nuclear Interna (CNI). Essas sinapses são moduladas pelas células horizontais. Na próxima estação sináptica, a transferência de informação entre as células bipolares e as células ganglionares, cujos corpos celulares se

encontram na Camada das Células Ganglionares (CCG), é modulada pelas células amácrinas na Camada Plexiforme Interna (CPI). Os axônios das células ganglionares formam a camada de fibras do nervo óptico e são responsáveis por enviar a informação neural para vários núcleos visuais no cérebro (Ramón y Cajal, 1893; Wässle, 2004) (figura 1).

Figura 1: Estrutura da retina de mamíferos (Santiago Ramón y Cajal, 1900). A. Camada do Epitélio Pigmentar, 1. Camada dos Fotorreceptores (CF), 2. Membrana Limitante Externa (MLE), 3. Camada Nuclear Externa (CNE), 4. Camada Plexiforme Externa (CPE), 5. Camada Nuclear Interna (CNI), 6. Camada Plexiforme Interna (CPI), 7. Camada das Células Ganglionares (CCG), 8. Camada das fibras do nervo óptico (CFNO), 9. Membrana Limitante Interna (MLI). a. Bastonetes, b. Cones, e. Célula horizontal, f.-g. Célula Bipolar, h. Célula Amácrina, i.-j. Células Ganglionares.

Até há cerca de duas décadas acreditava-se que os efeitos visuais e biológicos induzidos pela luz seriam dependentes apenas desses dois tipos de fotorreceptores. No entanto, em 1998, Provencio e colaboradores descreveram uma nova opsina denominada **melanopsina**, identificada inicialmente em melanóforos dérmicos fotossensíveis do

anfíbio *Xenopus laevis* (Provencio, Jiang, De Grip, Hayes & Rollag, 1998). Dois anos mais tarde, a nova opsina foi encontrada nas células ganglionares de roedores e primatas (Provencio, Rodriguez, Jiang, Hayes, Moreira, & Rollag, 2000), o que confirmou a existência de uma terceira classe de fotorreceptores na retina: as “**células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis**” ou **ipRGCs** do inglês (do inglês, *Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells*) (Berson, Dunn, & Takao, 2002). Contudo, as contribuições na busca pelo fotorreceptor responsável pela captação luminosa e consequentemente pela sincronização dos ritmos biológicos aos ciclos diários começaram desde a década de 1920. Trabalhos do Keeler e colaboradores mostravam, que ratos mutantes, na ausência de cones e bastonetes, continuavam apresentando um reflexo pupilar à luz (RPL), devido talvez, a um canal fotorreceptor desconhecido (Keeler, 1927). Posteriormente, vários grupos de pesquisa descobriram em modelos de ratos com degeneração da retina externa (rd/rd e rd/rd cl) que esses animais, apesar de estar desprovidos de cones e bastonetes, ainda eram capazes de se sincronizar aos ciclos de claro e escuro (Ebihara & Tsuji, 1980; Foster et al., 1991; Freedman et al., 1999; Lucas et al., 2001).

A segunda via aferente, atualmente conhecida como a via “**não-formadora de imagem**” (NFI), fornece uma medida da luminância ambiental. Nos mamíferos a via NFI é mediada por cones, bastonetes e ipRGCs. As ipRGCs além de ser diretamente fotossensíveis, também recebem entradas de cones e bastonetes (Provencio et al., 1998; Berson et al., 2002; Hattar, Liao, Takao, Berson, & Yau, 2002); essas células desempenham vários papéis, que poderiam até mesmo incluir envolvimento na formação de imagens (Dacey, et al., 2005; Zaidi, et al., 2007; Brown et al., 2010; Ecker, et al., 2010; Schmidt et al., 2014).

Entre as funções não-visuais das ipRGCs, demonstrou-se uma participação

fundamental na **sincronização dos ritmos circadianos**, com os ciclos de claro-escuro através das projeções das ipRGCs para o núcleo supraquiasmático (NSQ) (Berson et al., 2002; Hattar et al., 2002), uma estrutura que regula a **síntese de melatonina** a partir da glândula pineal e influencia subsequentemente a **regulação do ciclo de sono-vigília** (Czeisler, 1999; Wright, Hughes, Kronauer, Dijk, & Czeisler, 2001; Panda et al., 2003; Claustrat, Brun, & Chazot, 2005; Markwell, Feigl, & Zele, 2010). Assim também, através das projeções das ipRGCs para o núcleo pré-tectal olivar (OPN) contribuem na **regulação do diâmetro pupilar dependente da luz** (Hattar et al., 2002; Dacey et al., 2005; Gamlin, McDougal, Pokorny, Smith, Yau, & Dacey, 2007)

1.1. Anatomia e fisiologia das ipRGCs

Segundo as estimativas, as ipRGCs compõem aproximadamente entre 0.2% e 1% do total de células ganglionares da retina humana (Hannibal et al., 2004; Dacey et al., 2005). Sua atuação como fotorreceptores é devida à atividade da melanopsina (Opn4), um fotopigmento com sete domínios transmembrânicos, acoplado à proteína G homóloga das opsinas de bastonetes e cones (rodopsina e conopsinas), que se liga covalentemente ao cromóforo 11-cis-retinal pela base de Schiff (figura 2), e cujo pico de sensibilidade espectral de $\lambda_{\text{max}} \approx 480 \text{ nm}$ parece não variar entre espécies (Dacey et al., 2005; Gamlin et al., 2007).

As ipRGCs são morfologicamente semelhantes a outras classes de células ganglionares da retina (do inglês, RGCs). Além de serem ativadas diretamente pela luz, as ipRGCs recebem informação dos cones e bastonetes, através das células bipolares e amácrinas, transmitindo esta informação para o cérebro (Provencio & Warthen, 2012). Possuem o fotopigmento melanopsina distribuído ao longo da membrana plasmática em toda a extensão da célula, e não apenas em uma região especializada como ocorre em

11-cis retinal a partir de all-trans; o cromóforo da melanopsina é capaz de recuperar a conformação ativa *in situ*, simplesmente através da absorção de um segundo fóton a partir de um comprimento de onda mais longo; ou seja, enquanto a luz de comprimento de onda curto provoca isomerização, a luz de comprimento de onda longo, (~ 620 nm) pode regenerar o cromóforo (Mure, Rieux, Hattar & Cooper, 2007; Mure et al, 2009). No entanto, experimentos recentes do Emanuel e Do (2015) mostram que a melanopsina ativa mais de um estado, dois estados em silêncio e um de sinalização, sendo portanto, triestável. Esse mecanismo permite às ipRGCs integrar tanto tempo quanto longitude de onda.

As ipRGCs têm sido classificadas em cinco subtipos M1-M5 (figura 3), com base nas características morfológicas, nos níveis de expressão de melanopsina, arborização dos campos dendríticos, fisiologia e projeções centrais (Baver, Pickard, Sollars, & Pickard, 2008; Ecker, et al., 2010; Schmit, Do, Dacey, Lucas, Hattar, & Matynia 2011). Recentemente foi identificado mais um possível subtipo (M6) (Quattrochi et al., 2013).

Figura 3: Diferentes subtipos de ipRGCs. Figura modificada de - *The New Visual Neurosciences* em (Cui, Ren, Sollars, Pickard & So, 2015). O subtipo ipRGCs M1, estratifica na sublamina Off; M2, M4 e M5, na sublamina On; e M3 e M6, bi-estratifica tanto na sublamina On quanto na sublamina Off da camada plexiforme interna (IPL) da retina. As células M4 possuem um soma e campos dendríticos maiores, enquanto M1 apresenta um tamanho do corpo menor do que as células M2-M4. Se sabe que M4, M5, e M6 expressam níveis muito baixos de melanopsina e produzem pequenas respostas intrínsecas à luz.

Portanto, cinco fotorreceptores estão presentes na retina de humanos: cones sensíveis a comprimentos de onda longos (L), cones sensíveis a comprimentos de onda médios (M), cones sensíveis a comprimentos de onda curtos (S), bastonetes e as ipRGCs (Figura 4).

Na tabela 1 é feita uma comparação das características básicas entre os fotorreceptores clássicos e as ipRGCs em primatas.

Figura 4: Sensibilidade espectral de bastonetes, cones S, L, M e ipRGCs. Figura modificada de (Hatori & Panda; 2010).

1.2. ipRGCs e os ritmos circadianos.

A rotação da Terra sobre seu próprio eixo dá origem ao fenômeno geofísico e rítmico mais previsível, o dia e a noite. Todos os organismos vivos neste planeta evoluíram para maximizar suas chances de sobrevivência através da integração de ritmos em vários processos de organização biológica. Estes ritmos são chamados ritmos biológicos.

Tabela 1: Características dos fotorreceptores de primatas. Modificado de Markwell et al. (2010).

Fotorreceptor Via visual	Bastonetes FI	Cones L, M e S FI	ipRGCs NFI - FI
Localização	Retina externa - Camada nuclear externa (CNE)	Retina externa - CNE	Retina interna – 40% (CNI) e 60% (CCG) ^a
Número retina	92 milhões ^b	4.6 milhões ^b	~3000 ^a
Fotopigmento	Rodopsina ^c	Cianolabio ^h , clorolabio e eritrolabio ^f	Melanopsina ^g
λ sensibilidade	507 nm ^c	440, 543, 566 nm ^d	482 nm ^a
Pico de densidade celular	176,200 cels.mm ⁻² em 21° de excentricidade	199,000 cels mm ⁻² na fóvea ^b (Cones L e M) 2600 cels.mm ⁻² em 0.6° excentricidade ⁱ (Cones S)	20-25 cels.mm ⁻² em 2° de excentricidade ^a
Entrada	Intrinsecamente fotossensível	Intrinsecamente fotossensível	Intrinsecamente fotossensível ^a input de cones e bastonetes ^a
Campo receptivo	Pequeno	Pequeno	Grande
Potencial de membrana	Hiperpolarizante	Hiperpolarizante	Despolarizante ^g
^a Dacey et al. (2005)	^d Smith & Pokorny (1975)	^g Provencio et al. (2000)	
^b Curcio et al. (1990)	^e Boll (1877)	^h Mark et al. (1964)	
^c Crawford (1949)	^f Rushton (1959)	ⁱ Calkins (2001)	

Os ritmos circadianos são ritmos biológicos, apresentam uma oscilação ($\tau = 24 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$) e são gerados por um sistema de controle endógeno. Nos mamíferos, esse sistema é organizado hierarquicamente por osciladores, neurônios marca-passo do núcleo supraquiasmático (NSQ), no hipotálamo anterior (Klein, Moore, & Reeper, 1991; Cassone, Speh, Card, & Moore, 1988; Hofstra & de Weerd, 2008). A fim de adaptar o corpo para o ambiente, o sistema visual detecta as variações do ciclo claro/escuro ambiental -o *Zeitgeber principal para a maioria dos organismos vivos*- através da resposta intrínseca à luz das ipRGCs e das entradas que recebe de cones e bastonetes, e envia estas informações através

do trato retino-hipotalâmico para o sítio do marca-passo central, os núcleos supraquiasmáticos (Moore & Lenn, 1972; Berson et al., 2002; Hattar et al., 2002), o qual gera a expressão rítmica de vários processos fisiológicos e psicológicos, incluindo o ciclo de sono-vigília, temperatura corporal, pressão arterial, síntese e secreção de vários hormônios como a melatonina e o cortisol, atividade locomotora, humor e funções cognitivas superiores. (Moore, 1992; Hastings, O'Neill, & Maywood, 2007). Foi demonstrado que o ciclo de claro/escuro é uma condição necessária e suficiente para a sincronização circadiana, não entanto, outros sincronizadores como os ciclos de alimentação (FEO – food entrainable oscillator), o exercício físico programado e atividades sociais, também estão ligados ao marcapasso central e osciladores periféricos, contribuindo para a sua sincronização (Van Someren & Riemersma-van Der Lek, 2007; Blum, Lamont, & Abizaid, 2012) . Assim, os ritmos biológicos não são acionados por sinais ambientais, mas são sincronizadas através delas.

Disfunções do ritmo circadiano em humanos têm sido associadas a distúrbios fisiológicos do ciclo sono-vigília. Além disso, várias alterações oftalmológicas, tais como miose senil, catarata, retinopatia diabética, degeneração macular, retinite pigmentosa, atrofia do nervo óptico, glaucoma, etc., poderiam ter uma relação causa-efeito com distúrbios do sono, como resultado de uma redução na entrada de luz pelo sistema visual (Jean-Louis, Zizi, Lazzaro, & Wolintz, 2008).

1.3. ipRGCs e o reflexo pupilar à luz.

Dentre as funções não visuais das ipRGCs e de maior interesse nesta tese é a influência deste fotorreceptor na resposta pupilar dependente da luz. Estudos recentes (Schmidt et al., 2013; Semo, Gias, Ahmado & Vugler, 2014) descreveram uma maior

contribuição da ipRGC tipo M1 na resposta pupilar à luz através de sinais de axônios que se ramificam na íris via corpo ciliar.

O reflexo pupilar à luz (RPL) é um reflexo que controla o diâmetro da pupila em resposta a variações de intensidades de luz que chegam à retina. Embora a resposta pupilar à luz difira entre indivíduos normais, devido aos efeitos da influência supra nuclear separada do nervo óptico e da retina, o RPL é muito simétrico quando a comparação é feita de forma interocular (Smith, Ellis, & Smith, 1979), permitindo uma avaliação objetiva de doenças da retina ou do nervo óptico (Bergamin, Zimmerman, & Kardon, 2003; McDougal & Gamlin, 2010).

O RPL é modulado pelo sistema nervoso autônomo (SNA) que inervam os músculos circulares e radiais da íris, ao contrair ou relaxar, diminuem ou aumentam o tamanho da pupila, respectivamente. Os músculos circulares são inervados pelas fibras parassimpáticas, e os radiais pelas fibras simpáticas, de forma que o diâmetro pupilar é controlado pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático (McDougal & Gamlin, 2008). Sabe-se que, quando a pupila contrai, o componente simpático é inibido e, a dilatação deve-se à inibição do componente parassimpático (McDougal & Gamlin, 2008).

O RPL consiste apenas do componente parassimpático da via de controle do diâmetro pupilar, a qual pode ser separada em aferente e eferente. A via aferente é composta tanto das contribuições de bastonetes e cones através dos axônios das células ganglionares da retina que se projetam para o pretectum, quanto das células ipRGCs que projetam bilateralmente para o núcleo de Edinger-Westphal (EW). A via eferente consiste dos axônios provenientes das células do núcleo EW e do gânglio ciliar, que inervam o músculo do esfíncter da íris (McDougal & Gamlin, 2008). Assim a constrição pupilar à luz ocorre quando a estimulação parassimpática colinérgica contrai o músculo do esfíncter da pupila, e após o cessar da luz, as duas vias participam na dilatação da pupila pela ativação

simpática da via $\alpha 1$ adrenérgica que provoca a dilatação do músculo dilatador da pupila e pela inibição da via parassimpática do EW que relaxa o esfíncter da pupila (Burnstock & Sillito, 1999).

O RPL é conformado por quatro componentes principais; o diâmetro da pupila no estado basal ou linha de base, a constrição máxima da pupila ou pico de amplitude, fuga ou escape e a recuperação. Apresenta duas fases: transitória e sustentada (figura 5). No início de um estímulo luminoso a pupila reage rapidamente e se produz uma constrição de alta velocidade até atingir um tamanho pupilar mínimo, *a constrição máxima da pupila varia em função da intensidade do estímulo e o comprimento de onda, a duração, tamanho e localização da retina* (Alpern & Campbell, 1962; Loewenfeld, 1999); após esse pico de amplitude, a pupila começa a dilatar-se, ou "escapar" a um estado sustentado onde o tamanho da pupila permanece relativamente estável, uma vez que cessa o estímulo, o tamanho da pupila retorna gradualmente ao nível de base (Lowenstein & Loewenfeld, 1969).

Parâmetros do Reflexo Pupilar à Luz

Figura 5: Parâmetros do reflexo pupilar à luz. Exemplo da resposta pupilar a dois estímulos de 470nm e 640nm de $2.4 \log \text{cd/m}^2$, com 1 segundo de duração.

Tanto a retina interna, através das ipRGCs, quanto a retina externa, através dos bastonetes e cones, fornecem uma informação fótica que regula a resposta pupilar à luz (Lucas et al., 2003); a ativação de um único fotorreceptor no isolamento dos outros dois é capaz de mediar uma resposta pupilar à luz (Zaidi, et al., 2007). Sabe-se que os fotorreceptores tradicionais mediam cerca do 80% da resposta pupilar (Do & Yau, 2010), mas acredita-se que apenas as ipRGCs controlem o componente pós-iluminação do RPL, ou seja, a constrição parcial e contínua por mais de 30 segundos após o término do estímulo luminoso, representada pela resposta pupilar sustentada (SR) (Gamlin et al., 2007; McDougal & Gamlin, 2010; Kankipati, Girkin, & Gamlin, 2010; Markwell et al., 2010).

Vários estudos têm mostrado que uma seleção específica da intensidade do estímulo luminoso, o comprimento de onda e a duração influem diretamente nas contribuições de bastonetes, cones e das ipRGCs no RPL (Gamlin et al., 2007; Kardon et al., 2009; Kardon et al., 2011; Park et al., 2011). As contribuições dos bastonetes são altamente sensíveis a comprimentos de onda mais curtos e em condições de adaptação ao escuro dominam a atividade das células ganglionares nas baixas intensidades de luz (Kardon et al., 2009). A ativação dos cones ocorre com o aumento da intensidade luminosa dos estímulos, e as ipRGCs respondem melhor a irradiância incidente na córnea acima de 1.011 fótons/cm²/s e a intensidade da luz num comprimento de onda de 480 nm, em consonância com a sensibilidade espectral da melanopsina (Lucas et al., 2003; Dacey, et al., 2005; Gamlin et al., 2007; Kardon et al., 2009; Lall et al., 2010; Kardon et al., 2011). Nesse sentido McDougal e Gamlin, (2010) descreveram pela primeira vez o efeito do “vencedor leva tudo” (winner takes all - WTA) sobre o RPL. Eles propõem que se um estímulo é inferior ao limiar de ativação das ipRGCs, cones e bastonetes determinarão a sensibilidade espectral do RPL, e, em contrapartida, se for superior ao limiar de ativação das ipRGCs, a sensibilidade espectral é determinado pela melanopsina. Isto significa que, acima desse limite, a resposta

da melanopsina desvia os sinais dos fotorreceptores da retina externa, e as ipRGCs são as responsáveis por dirigir o RPL.

Baseados nesses estudos, Park e colaboradores (Park et al., 2011), desenvolveram um protocolo clínico, o qual permite avaliar e caracterizar as contribuições de bastonetes, cones e ipRGCs ao RPL de acordo com a faixa de sensibilidade espectral e de luminância de cada grupo celular fotossensível, utilizando estímulos luminosos de 470 e 640 nm, de um segundo de duração e com intensidades que variaram de 0.001 a 250 cd/m².

Recentemente, Kankipati e colegas mostraram que a amplitude da resposta pupilar à luz se correlaciona com a magnitude da perda do campo visual e sugeriram que esta correlação indiretamente pode representar uma redução das ipRGCs (Kankipati, Girkin, & Gamlin, 2011); razão pela qual, cada vez há maior interesse na ligação entre as ipRGCs e a função pupilar nas doenças do nervo óptico.

1.4. Neuropatia óptica

As neuropatias ópticas caracterizam-se por alterações visuais funcionais, como por exemplo perdas de sensibilidade no campo visual, alterações na percepção de cores e redução da acuidade visual. Além das perdas funcionais, podem ser identificadas alterações anatômicas caracterizadas por redução na espessura da camada de fibras nervosas da retina e atrofia de nervo óptico.

Outro sinal sugestivo de uma neuropatia óptica pode ser identificado através do exame cuidadoso da resposta pupilar à luz. O RPL está diretamente relacionado à integridade do nervo óptico e representa uma ferramenta importante na propedêutica oftalmológica. Suas propriedades, como velocidade e amplitude de contração, podem ser relacionadas às perdas funcionais e anatômicas presentes nas neuropatias ópticas, e por

consequente, prover informações objetivas valiosas sobre a funcionalidade do nervo óptico (Bergamin & Kardon, 2002; Bremmer, 2004)

1.4.1 Glaucoma

Dentre as muitas neuropatias ópticas, o glaucoma é a mais comum (Quigley & Addicks, 1981; Shields, Ritch, & Krupin, 1996; Kielczewski, Pease, & Quigley, 2005; Paranhos et al., 2009; Quigley, 2011). É considerada uma neuropatia óptica degenerativa e progressiva que cursa com mudanças estruturais características no disco óptico e na camada de fibras nervosas da retina (CFNR), evoluindo frequentemente com alterações correspondentes no exame de campimetria visual (Weinreb, & Khaw, 2004). É a segunda principal causa de cegueira no mundo e constitui um importante problema de saúde pública. Estima-se que, em 2020, serão 79,6 milhões os portadores da doença, dos quais 11,2 milhões estarão bilateralmente cegos (Quigley, & Broman, 2006). Dentre os tipos de glaucoma, o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) é a forma mais prevalente. A prevalência do GPAA difere entre as raças e grupos étnicos e nas diferentes faixas etárias; o risco de desenvolvimento da doença aumenta consideravelmente com o avançar da idade em todas as raças e etnias (Tielsch et al. 1991).

Vários fatores de risco são atribuídos ao desenvolvimento e progressão da doença, dentre estes, idade avançada, história familiar positiva, grupo étnico, pressão intra-ocular (PIO) elevada, menor espessura central corneana, fatores vasculares e fatores genéticos (Boland, & Quigley, 2007). Considera-se a elevação da pressão intraocular (PIO) o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma (Gordon, et al; 2002). Uma redução da PIO pode diminuir a taxa de conversão e de progressão da doença ou até mesmo estabilizá-la, e constitui a única forma comprovadamente eficaz de tratamento do glaucoma na atualidade (Drance, Anderson, & Schulzer, 2001; Lichter et al, 2001; Heijl, Leske,

Bengtsson, Hyman, & Hussein, 2002; Kass et al., 2002). No entanto, existem pacientes que apresentam neuropatia óptica glaucomatosa mesmo com uma PIO dentro dos limites normais, um tipo de glaucoma conhecido como glaucoma de pressão normal (GPN) (Glaucoma Study Group, 1998).

No século passado foram apresentadas duas hipóteses relacionadas à patogênese da neuropatia óptica glaucomatosa: uma teoria mecânica e outra vascular (Fechtner & Weinreb, 1994). A teoria mecânica sugere que o aumento da PIO leva à compressão e dano direto dos axônios do nervo óptico e indireto por deformação tecidual. A teoria vascular considera que a alteração vascular seria a responsável pela atrofia óptica decorrente do comprometimento do suprimento sanguíneo ocular devido ao aumento da PIO ou disfunção vascular, ocasionando interrupções no suprimento de oxigênio, que podem causar lesões por isquemia/reperfusão, e consequente estresse oxidativo das células ganglionares retinianas (Flammer et al, 2002).

Devido à perda de células ganglionares ocasionada pelo glaucoma, o diagnóstico e acompanhamento destes pacientes são realizados através da avaliação estrutural do nervo óptico e da quantificação da CFNR, além da avaliação funcional da visão. Em estágios avançados da doença, a redução da população de células ganglionares pode reduzir a transmissão da informação luminosa através do nervo óptico, alterando as funções do NSQ e interferindo no ritmo circadiano (Jean-Louis et al., 2008).

Modelos animais para o glaucoma têm mostrado uma considerável redução (50-70%) em terminais de axônios de células ganglionares em todas as estruturas, incluindo o SCN, (Drouyer et al., 2008). Apesar de mostrar uma sincronização dos ritmos circadianos, foi observado em ratas glaucomatosas que o reajuste circadiano dos ritmos de atividade a um ciclo de luz-escurecimento deslocado, leva muito mais tempo em comparação com animais normais (Drouyer et al., 2008); além disso, observou-se uma redução do número de

ipRGCs tanto em ratas glaucomatosas (Zavalía et al., 2011) quanto em ratas com hipertensão crônica ocular (Wang et al., 2008). Estudos da resposta pupilar em pacientes com glaucoma mostraram reduções significativas na resposta pupilar à pós-iluminação mediada pelas ipRGCs (Kankipati et al., 2010; Feigl, Mattes, Thomas, & Zele, 2011) e uma resposta menor na supressão de melatonina à luz brilhante noturna (Perez-Rico, de la Villa, Arribas-Gomez & Blanco, 2010; Kankipati et al., 2011).

1.5 Distúrbios do sono

1.5.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

Existem vários distúrbios do sono relatados pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM, *American Academy of Sleep Medicine*), e entre eles os mais comuns são os problemas respiratórios do sono. As desordens respiratórias do sono representam alterações contínuas que variam do ronco à síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

A apnéia é caracterizada pela ausência de fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos em adultos. É considerada obstrutiva quando é acompanhada por esforço respiratório contra uma faringe ocluída; e é central, quando não há esforço respiratório associado à apnéia (Duchna & Schultze-Werninghaus, 2009).

A AASM define a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) como caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias respiratórias aéreas superiores durante o sono. Manifesta-se como uma redução (**hipopneia**) ou cessação completa (**apnéia**) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios (*The International Classification of Sleep Disorders*, 2005). Entre os pacientes com SAOS, o ronco está presente em 70 a 95% dos casos. A intensidade do ronco está relacionada à gravidade da SAOS (Ibrahim et al., 2007).

Segundo a AASM o índice de apnéia e hipopneia (IAH) é a medida mais frequentemente usada para caracterizar uma desordem respiratória do sono. O IAH descreve o número total ou parcial de eventos obstrutivos por hora de sono. A gravidade da SAOS é geralmente determinada como: **leve**, se o IAH é de 5-15 eventos respiratórios/hora; **moderada**, se o IAH ≥ 15 e ≤ 30 eventos/h; ou **grave**, se o IAH > 30 eventos/h.

Hoje, embora subdiagnosticada, as estimativas mais recentes sugerem que a apnéia do sono acomete 24% dos homens e 9% das mulheres na faixa etária de 30-60 anos nos EUA quando considerado como diagnóstico o IAH ≥ 5 eventos respiratórios/hora (Young, Peppar & Gottlieb, 2002). Quando considerado IAH ≥ 15 eventos/h, 9% dos homens e 4% das mulheres apresentam SAOS (Young et al., 1993). Na população brasileira os dados de prevalência são escassos. Um estudo brasileiro envolvendo 1042 indivíduos entre 20-80 anos na cidade de São Paulo encontrou prevalência na população geral de 32,8% (Tufik, Santos-Silva, Taddei, & Bittencourt, 2010). A SAOS constitui um problema de saúde pública relevante devido a sua alta prevalência na população geral, a várias comorbidades associadas e suas graves consequências caso não seja tratada.

Os fatores de risco para SAOS incluem obesidade (Young et al., 1993), sexo masculino, idade avançada, presença de alterações funcionais e anatômicas da faringe, envolvendo as vias respiratórias aéreas, anormalidades craniofaciais (Tangugsorn, Skatvedt, Krogstad, & Lyberg, 1995), anormalidades endócrinas como hipotireoidismo (Kaur, Singh, & Singh, 1998) e acromegalia (Hochban, Ehlenz, Conradt, & Brandenburg, 1999), e história de doença cardiovascular.

Durante os episódios de apnéia, se desenvolve uma pressão intratorácica muito negativa, um aumento da descarga simpática central e hipoxemia-hipercapnia (Somers, Mark, Zavala, & Abboud, 1989; Smith, Neidermaier, Hardy, Decker, & Strohl, 1996). Durante a

hipóxia e ao terminar a apnéia, há um aumento nos níveis de catecolaminas, causando um aumento agudo da pressão arterial pulmonar e sistêmica (Ziegler et al., 1997). Os fenômenos de desoxigenação e reoxigenação associados à apnéia estabelecem, portanto, um estado de estresse oxidativo que contribui para a lesão endotelial (Savransky et al., 2007 em Calvo, Fernández, Ferreras, & Marn, 2012).

Hipóxia e estresse oxidativo são considerados os principais fatores na morte neuronal de várias doenças retinianas: fenômenos isquêmicos retinianos, retinopatia diabética e glaucoma. Kargi e colaboradores (2005) mostraram que a diminuição na perfusão ocular secundária à hipóxia e ao vasoespasmo pode causar adelgaçamento da CFNR e que a desregulação da circulação no nervo óptico visto na SAOS pode causar alterações semelhantes ao glaucoma na CFNR.

A SAOS tem sido associada a uma variedade de condições oftálmicas incluindo neuropatia óptica isquêmica não arterítica (Mojon et al., 2002; Palombi, Renard et al., 2006), blefarites, síndrome da frouxidão pálpebral (Woog, 1990; Karger et al, 2006), oclusão venosa da retina (Glacet-Bernard et al., 2010), ceratocone (Carlson, 2010) e glaucoma (Mojon et al., 1999). Embora alguns grupos de pesquisadores mostraram uma associação entre SAOS e glaucoma, na literatura atual esta associação ainda é controversa. Vários estudos demonstraram uma ligação entre apnéia do sono, glaucoma de ângulo aberto (Walsh & Montplaisir, 1982; Onen et al., 2000; Bendel, Kaplan, Heckman, Fredrickson, & Lin, 2008) e glaucoma de pressão normal (Mojon et al, 1999; Tsang, Chong, Ho, & Li, 2006; Bendel et al., 2008; Bilgin, 2014). No entanto, outros estudos têm mostrado não haver relação entre glaucoma e SAOS (Geyer et al., 2003; Boonyaleephan & Neruntarat, 2009; Roberts et al., 2009; Stein et al., 2011).

2. Justificativa

A descoberta de que as ipRGCs contribuem tanto para o RPL quanto para o ritmo circadiano, teria um papel importante no estudo de doenças do nervo óptico, cronobiologia e distúrbios do sono (Schiefer et al., 2012). Além disso, o papel chave da informação luminosa na geração de ritmos biológicos é de grande interesse para determinar como doenças oculares podem afetar o sistema circadiano.

Por outro lado, o reflexo pupilar à luz é atualmente utilizado na prática clínica para testar a integridade do nervo óptico. Entretanto, para compreender as contribuições de cones, bastonetes e ipRGCs para o RPL, vários protocolos clínicos têm sido desenvolvidos (Kardon et al., 2009; Kardon et al., 2011; Park et al., 2011). Neste estudo o protocolo a ser utilizado é baseado no trabalho desenvolvido por Park e colaboradores (Park et al., 2011), o qual permitiu determinar que de acordo com a faixa de sensibilidade espectral e de luminância de cada grupo celular fotossensível, é possível obter respostas pupilares distintas, caracterizando a atividade de células diferentes.

O fato da neuropatia glaucomatosa se caracterizar pela perda progressiva de RGCs (Jakobs, Libby, Ben, John, & Masland, 2005), torna a doença viável para estudos em termos de fisiologia circadiana (Jean-Louis et al., 2008). Alguns estudos mostraram que existe uma diminuição significativa das ipRGCs que participam na resposta pupilar durante o período de pós-iluminação, em pacientes com glaucoma (Feigl et al., 2011; Kankipati et al., 2011). No entanto, trabalhos de Li e colaboradores (2006) têm mostrado uma resistência das ipRGCs aos danos secundários à hipertensão ocular induzida; entretanto, estudos em modelos de roedores mostraram danos nas ipRGCs e nas RGCs que se projetam para o

colículo superior devido a hipertensão ocular crônica (Wang et al. 2008; Zavalia et al., 2011). Contudo, ainda não é clara qual é a participação das ipRGCs na história natural do glaucoma, como a perda de ipRGCs afeta o ritmo circadiano, o ciclo sono-vigília ou qual é o prejuízo funcional dependendo da severidade da doença. Além disso, pouco se sabe sobre a capacidade do RPL na detecção de perda visual dependendo da severidade do glaucoma ou se testes psicofísicos como a sensibilidade ao contraste espacial de luminância que avalia componentes da via magnocelular e parvocelular, e o CCT que permite avaliar a discriminação cromática e visão central teriam ainda um maior efeito de sensibilidade nas fases iniciais da doença.

Por outro lado, a retina é particularmente susceptível ao estresse oxidativo, os fenômenos de desoxigenação e reoxigenação associados à apnéia e o estado de estresse oxidativo que contribui para a lesão endotelial poderia causar alterações semelhantes ao glaucoma na CFNR (Kargi, Altin, Koksall, Cinar, & Ugurbas, 2005). Pacientes com SAOS apresentam alterações do ritmo circadiano não relacionadas à secreção de melatonina (Papaioannou et al., 2012). Os efeitos da SAOS sobre as ipRGCs não foram avaliados até o momento; caso não existir uma perda das ipRGCs, a existência de distúrbios do sono sem que haja relação causal com neuropatias ópticas também seria de interesse para este estudo, constituindo, portanto, um grupo controle positivo para avaliar a atividade deste grupo celular.

3. Objetivos

O objetivo geral deste estudo é avaliar o reflexo pupilar à luz em um grupo de pacientes com neuropatia óptica glaucomatosa e em um grupo de pacientes com distúrbio do sono (apnéia obstrutiva do sono) e compará-los a indivíduos saudáveis.

3.1 Objetivos Específicos

- Avaliar a integridade das células ganglionares que expressam a melanopsina através do RPL em pacientes com GPAA leve, moderado e avançado e em pacientes com SAOS moderada e grave.
- Avaliar através de testes psicofísicos, a sensibilidade ao contraste espacial de luminância e a discriminação de cores em pacientes com GPAA e SAOS, comparados a um grupo controle.
- Correlacionar as alterações encontradas nos testes psicofísicos e de pupilometria com as alterações anatômicas do nervo óptico no grupo GPAA.
- Caso sejam encontradas perdas visuais nos pacientes com SAOS, avaliar se existem correlações entre estas perdas e características anatômicas do nervo óptico neste grupo.

4. Método

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo com o parecer 425.091 em 15/10/2013; pelo Comitê de Ética de cada instituição co-participante, CEP-UNIFESP parecer 443.705 do 01/11/2013 e CEP HC/FMUSP parecer 448.648 do 06/11/2013 (Anexo I, II, III). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo IV e V) autorizando a sua participação no estudo antes do início dos testes.

4.1 Participantes

Foram avaliados um total de 121 sujeitos, 25 controles, 45 pacientes com GPAA e 28 pacientes com SAOS; 23 participantes foram excluídos em virtude de não preencherem rigorosamente todos os critérios de inclusão adotados (Anexo VI; VII; VIII). A média de idade observada para o grupo controle formado por 25 sujeitos foi de 54.27 ± 8.88 anos, para o grupo de 45 pacientes com glaucoma de $65.84 \pm 10,20$ anos e para o grupo de 28 pacientes com SAOS de 52.93 ± 7.13 anos. Os pacientes com GPAA foram encaminhados através do Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM e do Núcleo de Oftalmologia da Prevent Sênior. Os pacientes com SAOS foram recrutados através do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP.

Todos os voluntários foram submetidos a uma avaliação oftalmológica completa, que incluiu medida da acuidade visual com a melhor correção, biomicroscopia, medida da pressão intraocular, exame de fundo de olho, exame de campimetria visual automatizada (MD SAP) e tomografia de coerência óptica (OCT).

4.1.1 Critérios de Inclusão

Grupo Glaucoma: Pacientes com diagnóstico de glaucoma em ambos os olhos (glaucoma crônico de ângulo aberto). O diagnóstico foi baseado nos valores da pressão intra-ocular (PIO) (acima de 21mmHg, sem medicação hipotensora), neuropatia óptica glaucomatosa e alterações típicas no campo visual e sem comprometimento da região de fixação (ausência de pontos estatisticamente significantes nos 5 graus centrais tanto no total quanto no *pattern deviation*); presença de alterações localizadas na camada de fibras nervosas identificados pelo exame de retinografia com filtro vermelho; razão escavação/disco maior que 0,6; vício de refração cujo equivalente esférico esteja até $\pm 5D$ ou cilíndrico até 3D; acuidade visual para longe de 0.2 logMAR ou melhor, com a melhor correção e outorga por escrito de termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

Grupo Apnéia do sono: Pacientes com diagnóstico de SAOS **leve**, se o IAH é de 5-15 eventos respiratórios/hora; **moderada**, se IAH 15-30 eventos/h; ou **grave**, se IAH >30 eventos/h.

Grupo Controle: Pressão intra-ocular abaixo de 20 mmHg, ausência de história familiar de glaucoma, assimetria de escavações menor que 0,2, razão escavação/disco menor que 0,6; acuidade visual de 0.2 logMAR ou melhor; vício de refração cujo equivalente esférico esteja até $\pm 5D$ ou cilíndrico até 3D. Além disso, ausência de doenças sistêmicas com repercussões oftalmológicas.

Critérios de inclusão para o grupo controle e grupo SAOS na tabela 2.

Tabela 2: Protocolo de triagem ocular e critérios de inclusão para os participantes controles e pacientes com SAOS.

	Técnica ou Equipamento	Critério
Acuidade visual	Tabela ETDRS logMAR	≤ 0.2
PIO	Tonômetro de aplanção	≤ 20 mmHg
Oftalmoscopia	Oftalmoscopia direta ou	Sem retinopatia ou dano do
Biomicroscopia	LOCS III	Máximo C1, NC1 e NO1
SAOS	Polissonografia	Moderada se IAH 15-30 e/h Grave se IAH >30 e/h.

4.1.2 Critérios de Exclusão

Faixa etária menor que 35 e maior que 85 anos; acuidade visual pior que 0.2 logMAR; presença de opacidade de meios maior que C1 (opacidade cortical), NC1 (coloração nuclear) ou NO1 (opacidade nuclear), de acordo com o *Lens Opacities Classification System*, (LOCS III) (Chylack, L.T. et al 1993); doenças corneanas e/ou retinianas; doenças orbitárias; anormalidades intracranianas; cirurgias oftalmológicas; pacientes com doenças sistêmicas como diabetes, pacientes tabagistas, etilistas ou com histórico de uso / contato com substâncias tóxicas, além de pacientes com erro refrativo maior que 5 dioptrias esféricas e 3 dioptrias cilíndricas. Além destas, pacientes que não apresentarem boa colaboração e cooperação durante os exames psicofísicos. A colaboração e cooperação do paciente foram avaliadas tanto pelo examinador no momento da realização do exame quanto pelos critérios de confiabilidade oferecidos pelos testes.

Os dados demográficos dos participantes assim como acuidade visual, pressão intraocular, dados da retinografia, perimetria automatizada padrão, tomografia de

coerência óptica e o índice de apnéia e hipopneia (IAH) podem ser vistos na tabela descritiva (Tabela 3).

4.2 Procedimentos

Após avaliação oftalmológica os participantes foram submetidos aos testes para medida da sensibilidade ao contraste, discriminação de cores e ao protocolo para avaliação da resposta pupilar à luz, além de terem respondido ao índice de qualidade de sono de Pittsburgh (Anexo IX). Os testes foram realizados em ambos os olhos, de forma monocular, um olho testado de cada vez. A ordem dos olhos a ser testado foi aleatória.

4.2.1 Reflexo pupilar à luz

Para a avaliação da resposta pupilar, os participantes foram testados no escuro, com iluminação proveniente apenas do Ganzfeld Q450 SC (Roland Consult), equipamento que gera os estímulos luminosos para o teste. Foi utilizado o sistema de eye tracker View Point System (Arrington Research Inc.), formado por duas câmeras que registram vídeos em infravermelho, acopladas a uma armação de óculos, com a finalidade de monitorar os movimentos pupilares com alta resolução espacial e temporal, em registro contínuo no modo de gravação em 60Hz (figura 6). Para a estimulação pupilar fotomotora, os estímulos foram gerados no Ganzfeld por diodos emissores de luz (do inglês LEDs) monocromática, azul e vermelha, e controlados através do sistema estimulador RETI-

Figura 6: A. Imagem do Ganzfeld Q450 SC (Roland Consult). B. Eye tracker View Point System (Arrington Research Inc.) C. Registro pupilar pelo View Point System (Arrington Research Inc.).

port/scan gamma (Roland Consult). O sujeito foi preparado com os óculos de acrílico e posicionado no Ganzfeld. Após 10 minutos de adaptação ao escuro o paciente foi orientado sobre os momentos em que precisava manter os olhos abertos. No início da testagem, os estímulos começaram com baixas intensidades $-3 \log \text{cd/m}^2$ e posteriormente aumentaram até $2.4 \log \text{cd/m}^2$. Foi registrada a variação do diâmetro pupilar utilizando o sistema de eye tracker View Point System mencionado acima. Para a estimulação pupilar fotomotora, o protocolo utilizado foi baseado no estudo realizado em humanos e desenvolvido por Park e colaboradores (Park et al., 2011). Para otimizar e estimular preferencialmente as células ganglionares fotossensíveis que expressam a melanopsina, foram utilizados flashes de 470 nm com 1s de duração, com intensidades que variaram de 1 a $2.4 \log \text{cd/m}^2$, alternados com flashes de 640 nm, também com 1s de duração, para estimular os fotorreceptores da retina, ver figuras 7 e 8. O protocolo para avaliar o RPL foi realizado em dois horários, às 10:30 ou às 15h. No dia do exame o paciente foi instruído para não beber café, comer banana ou chocolate horas antes do exame.

Figura 7: Protocolo de avaliação do RPL. Adaptado do (Park et al., 2011)

Figura 8: Representação da condição experimental para o isolamento da contribuição dos diferentes fotorreceptores para o RPL (painéis superiores: condição experimental para os bastonetes; painel inferior esquerdo: condição para as ipRGCs; painel inferior direito: condição experimental para os cones) (Modificado do Park et al., 2011)

A fim de conhecer o efeito do horário da realização do teste sobre a aplicação do protocolo para a avaliação pupilar, foi realizado um estudo piloto com 10 sujeitos controles. Para observar a repetibilidade cada sujeito foi testado no mesmo dia no horário das 10:30 e às 15h, foram usados flashes de 470 nm alternados com flashes de 640 nm, com 1s de duração e luminâncias de 0, 1, 2, e 2.4 log cd/m², além disso, quatro sujeitos foram retestados num outro dia a fim de observar a reprodutibilidade. A análise estatística dos dados não mostrou nenhuma diferença significativa na resposta pupilar à luz.

4.2.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância

Para a avaliação da sensibilidade ao contraste foi usada uma modulação senoidal de luminância com uma função Gabor superposta, através de um micro-computador equipado com a placa gráfica VSG2/5 (Cambridge Research Systems). Os estímulos foram apresentados em um monitor Sony FD Trinitron (GDM-F500T9) com tela de 19 polegadas e resolução de 1280x1024 pixels. Utilizamos como estímulos, grades senoidais verticais nas frequências espaciais de 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0 e 20,0 cpg. Estas foram apresentadas monocularmente, com contraste inicial definido em um estudo piloto realizado em nosso laboratório. O método psicofísico utilizado foi de escolha forçada com duas alternativas espaciais: o estímulo foi apresentado no lado esquerdo ou direito da tela, contra um padrão homogêneo com a luminância média (34,4 cd/m²).

A tarefa do participante consistia em identificar a grade senoidal contra o fundo homogêneo, respondendo em um controle remoto (modelo CB6, Cambridge Research Systems) se o estímulo encontrava-se à esquerda ou à direita. A escada psicofísica foi dinâmica, determinada de acordo com os parâmetros definidos por García-Pérez, (1998). O

experimento terminava após o registo de 8 reversões de resposta para cada frequência espacial testada.

4.2.3 Visão de Cores

Cambridge Colour Test

A capacidade de discriminação de cores dos participantes foi avaliada utilizando o software Cambridge Colour Test (CCT), (Cambridge Research Systems). Utiliza como estímulo uma adaptação do "C" de Landolt, com ruído de luminância, eliminando pistas de luminância referentes ao contorno do estímulo. Tal estímulo é composto por círculos de diversos tamanhos (diâmetros entre 5,7 e 22,8 arcmin) e luminâncias que variam em seis níveis entre 7,0 e 15,0 cd/m². O CCT v2.0 é utilizado através de um sistema de geração de estímulos VSG 2/5 (Cambridge Research Systems, Ltd), em um micro-computador Dell com monitor Sony FD Trinitron (GDM-F500T9).

O teste foi aplicado em uma sala totalmente escura e com o sujeito posicionado a três metros do monitor de apresentação dos estímulos. A tarefa do participante consistiu em identificar a orientação do "C" de Landolt em um método psicofísico de escolha forçada de quatro alternativas (esquerda, direita, acima, baixo) sorteadas aleatoriamente. A cromaticidade do alvo "C" se aproximava da cromaticidade do fundo para cada resposta correta e se distanciava para cada resposta errada (ou omissão da resposta), o tamanho do passo na escada era aumentado ou diminuído (segundo um algoritmo desenvolvido pela Cambridge Research Instruments) após cada resposta incorreta ou correta, respectivamente. O teste encerrava-se quando 11 reversões eram obtidas para cada eixo

testado, porém o limiar era estimado a partir das 6 reversões finais de cada eixo (Reagan, Reffin, & Mollon, 1994).

O CCT possui dois protocolos. O Trivector que é o protocolo mais rápido, determina os limiares de discriminação cromática ao longo de um eixo protan, um eixo deutan e um eixo tritan. O Teste das Elipses permite medir limiares em no mínimo oito e no máximo 20 vetores ao longo do diagrama de cromaticidade. Foram utilizados os dois protocolos do teste, de forma complementar. Durante o teste, o paciente era instruído a registrar cada resposta usando um controle remoto modelo CT6 (Cambridge Research Systems). Para o trivector, os resultados obtidos eram valores de limiar expressos em coordenadas $u'v'$ do espaço CIE 1976. Os valores de Elipticidade, ou razão entre o eixo maior e menor da elipse de cada participante também foram considerados.

4.2.4 Campimetria visual

Foi realizada com o perímetro Humphrey Field Analyzer II – 750i (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), utilizando o *Swedish Interactive Threshold Algorithm-Standard* (SITA-Standard), nos 24° centrais do campo visual do paciente, com estímulo luminoso de cor branca e diâmetro III de Goldmann. Os estímulos foram apresentados em um estimulador tipo Ganzfeld.

A tarefa do participante consistiu em manter a fixação em um ponto central dentro do *Ganzfeld* e identificar o aparecimento de pontos de luz no campo visual, respondendo apertando o único botão existente no controle remoto do aparelho.

4.2.5 Tomografia de coerência óptica (OCT)

Foi realizada a análise da CFNR e do complexo de células ganglionares (CCG) da retina com o aparelho Cirrus (Fremont, CA, EUA). Esta tecnologia é capaz de captar imagens indiretas rapidamente e em alta qualidade, com uma capacidade de resolução de profundidade de 5 μ m e resolução transversa de 15 μ m de espessura do tecido estudado, utilizando o princípio da interferometria de baixa coerência. As medidas da CFNR foram obtidas através de uma varredura circular de diâmetro fixo de 3,45mm ao redor do disco óptico. O protocolo da CCG é utilizado para medir, na região macular, a espessura da camada interna da retina, constituída pelo conjunto das células que formam a CFNR, a CCG e a camada plexiforme interna da retina. Foram excluídos os pacientes que não obtiverem imagens com alta qualidade, definidas pelo Índice de Força de Sinal (*Signal Strength Index*) igual ou superior a 30. Este exame foi realizado no Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da UNIFESP/EPM e no Instituto Brigadeiro de Oftalmologia.

4.2.6 Avaliação da qualidade do sono

A avaliação da qualidade do sono foi feita no departamento de Otorrinolaringologia do HC/FMUSP.

4.2.6.1 Questionário

O índice de qualidade de sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI*) é um questionário clínico validado no Brasil e útil na avaliação e detecção de vários transtornos do sono que pudessem afetar sua qualidade (Bertolazi et al., 2011). O questionário avalia a qualidade do sono em relação ao último mês permitindo classificar os pacientes entre “bons e maus dormidores” além de fornecer uma medida da qualidade do

sono padronizada e inferir a existência de vários transtornos que podem afetar a qualidade de sono (Buysse, 1998). Todos os sujeitos responderam ao índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

4.2.6.2 Registro de polissonografia

A polissonografia (PSG) é um teste de base e fundamental para o estudo do sono e qualquer das suas patologias. Permite determinar a qualidade e quantidade do sono e identifica os possíveis eventos respiratórios e seu impacto neurofisiológico e cardiovascular. Não é um exame invasivo e tem por objetivo fazer um registro gráfico de múltiplas variáveis fisiológicas ao longo do tempo de sono, por meio de sensores posicionados pela superfície do corpo (Douglas, Thomas, & Jan, 1992; Kushida et al., 2005).

Chokroverty agrupa os parâmetros estudados no decurso de uma PSG em: Neurofisiológicos, cardiorespiratórios e outros, tais como ronco, posição e movimentos da perna (Chokroverty, 2003).

Parâmetros neurofisiológicos: obtidos através do eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG) e eletromiografia (EMG). A montagem inclui três canais de EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2), dois de EOG (ROC-A1, LOC-A1) e três canais de EMG (músculo milo-hióideo e músculo tibial anterior direito e esquerdo). Os eletrodos são colocados de acordo com o sistema internacional 10-20. Macroestrutura do sono é calculada de acordo com critérios de Rechtschaffen y Kales (1968).

Parâmetros cardiorrespiratórios: A PSG mede os movimentos torácicos e abdominais respiratórios através de correias expansíveis, o fluxo aéreo oral é medido por termistor e o fluxo nasal através de uma cânula de pressão nasal, saturação de oxigênio por

oximetria de pulso e eletrocardiografia (Consenso Nacional Español sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño, 2005).

Este exame foi realizado no serviço do departamento de Otorrinolaringologia do HC/FMUSP.

4.3 Tratamento dos dados e análise dos resultados

Os dados da pupilometria foram gravados num arquivo de texto e analisados no Microsoft Excel com macros escritas automatizadas no Microsoft Visual Basic for Applications 7.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As gravações foram filtradas, artefatos como ruído e piscadas foram eliminados utilizando uma janela de 200ms e filtros derivativos. O diâmetro médio da pupila durante 3 segundos antes do início do flash foi utilizado como um valor de linha de base. A fim de normalizar os parâmetros do RPL e comparar os resultados dos diferentes indivíduos, os valores de resposta filtrados foram divididos pelo diâmetro da pupila na linha de base. A amplitude do pico (AP) foi calculada como a constrição máxima da pupila e expressada em relação ao valor basal.

$$PA = \frac{\text{diâmetro da constrição máxima}}{\text{diâmetro da linha de base}}$$

A resposta sustentada (RS) foi expressa como o diâmetro da pupila entre 6 e 8 s, após o cessar do flash, em relação à linha de base.

Todos os dados colhidos foram armazenados em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel 2011 para Mac versão 1.4.1.0). A análise estatística dos dados foi realizada com o software SPSS “*Statistical Package for Social Science for Windows*” (SPSS Inc. versão 20.0).

Por se tratarem de variáveis contínuas, com mais de uma medida por indivíduo (dois olhos), utilizou-se um modelo de Equações de Estimação Generalizada (GEE) para

controle das variáveis correlacionadas, tendo o indivíduo como sujeito e seus olhos como medidas repetidas (Zeger & Liang, 1986; Murdoch, Morris, & Cousens, 1998). A matriz de correlação de trabalho escolhida foi a não estruturada, por não termos informações acerca da correlação, até porque olhos de um mesmo sujeito podem ter condições diversas. Quando observado efeito do grupo, a comparação aos pares foi feita com a correção de SIDAK sequencial, mantendo o nível de significância sempre a 5%.

Antes das comparações das variáveis, a verificação de distribuição normal e inspeção gráfica dos dados foram feitas com o teste Kolmogorov-Smirnov. Nos casos de falha no teste de normalidade preferiu-se conduzir o teste não paramétrico Kruskal-Wallis e/ou Mann Whitney. Para a análise sobre as diferenças em relação ao sexo e idade dos sujeitos, foi realizado o teste Qui-quadrado para o sexo e, para a idade, uma ANOVA. A ANOVA foi feita com correção de Brown Forsythe por conta da diferença de tamanho dos grupos.

A fim de se medir o grau de associação entre algumas das variáveis que indicaram perdas nos grupos GPAA e SAOS, foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman. As correlações foram feitas aos pares, utilizando-se correlação de Pearson (paramétrico) para a maioria das análises que apresentam distribuição normal (gaussiana). No caso das variáveis ordinais que variavam apenas de 0 a 3, foi utilizada a correlação não paramétrica de Spearman. Para as correlações, primeiramente foi selecionado um olho por participante, sempre que ambos os olhos eram elegíveis, o olho direito foi arbitrariamente escolhido, senão se mantinha o único olho disponível.

O coeficiente varia de -1 (associação totalmente negativa) a +1 (associação totalmente positiva). A força de associação foi definida como, muito forte, $\pm 0,81$ a $\pm 1,00$, forte $\pm 0,61$ a $\pm 0,80$, moderada $\pm 0,41$ a $\pm 0,60$, fraca $\pm 0,21$ a $\pm 0,40$ e fraca a sem relação $\pm 0,00$ a $\pm 0,20$ (Franzblau, 1958).

5. Resultados

Foram avaliados 178 olhos de 45 pacientes com GPAA, 28 pacientes com SAOS e 25 controles. A gravidade do glaucoma foi graduada com base nas alterações do campo visual no exame MD SAP e classificada através dos critérios de classificação de Hodapp-Anderson-Parrish, assim: **glaucoma leve**: Desvio-médio > -6 dB (39 olhos); **glaucoma moderado**: desvio-médio entre ≤ -6 e > -12 (24 olhos), e **glaucoma avançado**: desvio-médio ≤ -12 (20 olhos). A gravidade da SAOS foi baseada no resultado da PSG, originando um grupo de pacientes com **SAOS moderada**, se o IAH ≥ 15 e ≤ 30 eventos/h (24 olhos); ou **grave**, se IAH > 30 eventos/h (25 olhos).

Para saber se os grupos estavam balanceados para sexo e idade, foi realizado um teste qui quadrado para o sexo e, para a idade, uma ANOVA. A ANOVA foi feita com correção de Brown Forsythe devido à diferença de tamanho dos grupos. Não foi verificada diferença nas proporções de sexo, mas foi detectada uma diferença nas idades entre o grupo GPAA e Controle. Os dados demográficos de todos os grupos estão descritos na tabela 3.

5.1 Resultados obtidos da espessura média da CFNR e do campo visual.

A figura 9 mostra a espessura média da CFNR peripapilar, através do exame OCT Cirrus em relação ao grupo controle e a severidade do GPAA e da SAOS. No grupo dos pacientes com glaucoma a espessura média da CFNR e todos os seus valores nos quatro quadrantes foram significativamente menores em relação ao grupo controle ($p < 0,04$), exceto na região nasal. Nenhuma das comparações mostrou diferenças entre os grupos controle e SAOS a 5% para o exame do OCT.

Figura 9: Espessura média da CFNR pelo exame OCT Cirrus em relação ao grupo controle e a severidade do GPAA e da SAOS. Os gráficos de caixa (boxplots) representam o percentil 25%-75%. A linha horizontal dentro da caixa refere-se à mediana. A haste inferior cobre a região do quartil inferior ao limite inferior, e a superior, do quartil superior ao limite superior. O asterisco indica diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

A figura 10, mostra a média do limiar do campo visual pelo teste MD-SAP para cada grupo avaliado.

A comparação dos resultados entre pacientes com glaucoma moderado e avançado e, controles mostra uma redução estatisticamente significativa para o teste de campo visual no índice global *mean deviation* - MD ($p = 0,00$).

Não houve diferença estatística na comparação entre o grupo controle e SAOS.

Figura 10: Valores médios de MD obtidos a partir da campimetria automatizada do Humphrey Field Analyzer II – 750i (Carl Zeiss Meditec) em relação ao grupo controle e a severidade do GPAA e da SAOS. Os gráficos de caixa (boxplots) representam o percentil 25%-75%. A linha horizontal dentro da caixa refere-se à mediana. A haste inferior cobre a região do quartil inferior ao limite inferior, e a superior, do quartil superior ao limite superior. O asterisco indica diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

5.2 Reflexo pupilar à luz do grupo Glaucoma

A figura 11 mostra os traçados médios do RPL, normalizados pelo diâmetro da linha de base, dos grupos controle e GPAA, após o flash de 1s de duração, tanto para as luminâncias do azul quanto para as do vermelho. Os traçados indicam que os valores do grupo controle são mais altos, que os do grupo GPAA, no qual observa-se uma redução da resposta, proporcional à severidade do glaucoma.

Figura 11: Diâmetro Pupilar Normalizado para as diferentes luminâncias do flash. As médias para o RPL do grupo controle e do glaucoma leve, moderado e avançado para cada luminância do flash azul são apresentadas nos painéis superiores e as do RPL para o flash vermelho, nos painéis inferiores. As barras azul e vermelha representam o estímulo do flash de 1 s de duração.

5.2.1. Amplitude do Pico

A figura 12 mostra as médias normalizadas do pico de constrição da pupila em função da intensidade do flash azul para os grupos controles e GPAA. As comparações aos pares pela correção do SIDAK sequencial mostraram que, em todas as luminâncias do flash azul, a resposta pupilar dos pacientes com GPAA avançado foi significativamente menor em relação aos grupos controle e GPAA leve ($p < 0,03$). Nas comparações entre moderado vs. controle houve diferença em quase todas as luminâncias ($p < 0,04$), exceto em $-3 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,08$) e $0 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,13$). Foram encontradas diferenças entre moderado vs. leve em $-2, 1, 2$ e $2.4 \log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,02$); e em $-3 \log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,01$) entre moderado vs. avançado.

Figura 12: Amplitude média normalizada do pico da constrição pupilar, em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado. As barras verticais representam o erro padrão para cada grupo. As comparações significativas são marcadas com * quando ($p < 0,04$) e, † quando ($p < 0,01$). Diferenças significativas foram encontradas entre GPAA moderado e avançado em relação aos controles para todas as luminâncias testadas, excepto em -3 e $0 \log \text{cd/m}^2$ para o GPAA moderado.

Nas respostas ao flash vermelho, a correção de SIDAK seqüencial mostrou diferenças significativas nas comparações entre o grupo GPAA avançado vs. controle ($p = 0,00$), e avançado vs. leve ($p < 0,02$), em todas as luminâncias testadas. Entre moderado vs. controle em -1, 0, 2, e 2.4 log cd/m² ($p < 0,03$). Entre moderado vs. leve em 0 log cd/m² ($p < 0,02$); e em 1 log cd/m² ($p = 0,00$) entre moderado vs. avançado (figura 13).

Figura 13: Amplitude média normalizada do pico da constrição pupilar, em função da luminância do flash vermelho (log cd/m²), para os grupos controle, e GPAA, leve, moderado e avançado. As barras verticais representam o erro padrão para cada grupo. As comparações significativas são marcadas com * quando ($p < 0,03$) e, + quando ($p < 0,01$). Diferenças significativas foram encontradas entre GPAA moderado e avançado em relação aos controles para todas as luminâncias testadas ($p < 0,03$), exceto em -2 e 1 log cd/m² para o grupo moderado.

5.2.2. Resposta sustentada

A figura 14 ilustra a SR entre 6 e 8 s para os estímulos azuis. As comparações mostram valores decrescentes do controle para a severidade da doença. No entanto, em -3,

-2 e -1 log cd/m² não houve diferença estatística, exceto para GPAA moderado vs. controle em -3 log cd/m² ($p = 0,03$). A partir da luminância 0 log cd/m², e em 2 e 2.4 log cd/m², os grupos GPAA moderado e avançado se diferenciam do controle e GPAA leve ($p < 0,02$).

Figura 14: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o término do flash, em função da luminância do flash azul (log cd/m²), para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado. As barras verticais representam o erro padrão da média. Diferença significativa entre o grupo GPAA moderado e controle marcada com * ($p = 0,03$) e, diferenças entre GPAA moderado e avançado em relação aos controles marcadas com + quando ($p < 0,02$).

A análise da distribuição amostral para as luminâncias do flash vermelho mostrou uma distribuição assimétrica em -2 e -1 log cd/m². Desta forma optou-se pelos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann Whitney. Para as demais comparações foi usado o mesmo modelo GEE. Foi possível encontrar diferenças significativas em -1, 1 e 2.4 log cd/m², entre GPAA avançado vs. controle ($p < 0,01$) e, entre GPAA moderado vs. controle em 1 log cd/m² ($p < 0,02$) e, uma diferença marginal ($p = 0,055$) em 2 log cd/m² (figura

Figura 15: Respostas sustentadas médias entre 6 e 8 s após o término do flash, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado. As barras verticais representam o erro padrão da média. Diferenças significativas foram encontradas nas luminâncias -1, 1 e 2.4 $\log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,02$).

5.2.3. Latência do Pico de Constrição Pupilar

As comparações dos grupos para as latências do pico nas luminâncias do estímulo azul mostraram um comportamento diferente para o grupo GPAA leve, o qual teve latências mais altas que os demais. Diferenças significativas ocorreram unicamente nas luminâncias 0 e 1 $\log \text{cd/m}^2$ entre o grupo GPAA leve vs. moderado ($p < 0,03$). Os dados dos estímulos azuis 2 e 2.4 $\log \text{cd/m}^2$ apresentaram distribuições assimétricas e optou-se pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Não foram detectados efeitos do grupo nesses dois últimos valores de luminância (figura 16)

As comparações dos grupos para latência do pico do flash vermelho não mostraram poucas diferenças significativas entre os grupos. Foi apenas observada uma diferença significativa mas de pequena magnitude entre os grupos GPAA moderado e avançado vs. controle, na luminância -2 $\log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,04$) e, entre controle e leve em 2 $\log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,01$) (figura 17).

5.3 Reflexo pupilar à luz do grupo SAOS

A figura 18 mostra os traçados médios do RPL, normalizados pelo diâmetro pupilar da linha de base, para os grupos controle e SAOS, após o flash de 1s de duração, tanto para as luminâncias do azul quanto para as do vermelho. A variabilidade e diferença nas respostas entre os grupos é muito pequena.

5.3.1. Amplitude do Pico

A figura 19 mostra as médias normalizadas do pico de constrição da pupila, em função da intensidade do flash azul, para os grupos controle e SAOS, segundo a severidade da SAOS. As análises das comparações mostraram diferenças marginais entre SAOS grave vs. controle, na luminância do flash azul $1 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,055$) e, em $2.4 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,05$) entre moderado e grave. Nas outras luminâncias não foram encontradas diferenças significativa embora a resposta dos pacientes com SAOS grave tenha sido menor que a dos controles em quase todas as luminâncias testadas.

Na amplitude do pico para o flash vermelho o grupo SAOS moderada se diferenciou do controle, na luminância $-2 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,02$). Na luminância $-1 \log \text{cd/m}^2$ houve uma tendência de diferença do controle para moderado e grave ($p = 0,08$) e, nas luminâncias de 0 e $2 \log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,05$), tanto o grupo SAOS moderada quanto grave se diferenciaram do grupo controle (figura 20).

Figura 18: Diâmetro Pupilar Normalizado para as diferentes luminâncias do flash. As médias para o RPL do grupo controle e do grupo SAOS moderada e grave para cada luminância do flash azul são apresentadas nos painéis superiores e as do RPL para o flash vermelho, nos painéis inferiores. As barras azul e vermelha representam o estímulo do flash de 1 s de duração.

Figura 19: Amplitude média normalizada do pico de constrição pupilar, em função da luminância do flash azul ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão. Diferença significativa em $2.4 \log \text{cd/m}^2$ ($p = 0,05$).

Figura 20: Amplitude média normalizada do pico de constrição pupilar, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão da média. As diferenças significativas para os grupos SAOS moderada e grave em relação ao controle são marcadas com * quando ($p < 0,05$) e, + quando ($p < 0,02$).

5.3.2. Resposta sustentada

Nas comparações dos grupos para o flash azul, na luminância de 1 log cd/m², o grupo SAOS moderada se diferenciou do controle e do grave ($p < 0,02$) (figura 21). Não houve diferença significativa nas comparações para o flash vermelho, apenas uma tendência ($p = 0,053$) na luminância 2.4 log cd/m² para o grupo SAOS grave vs. controle (figura 22).

Figura 21: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o termino do flash, em função da luminância do flash azul (log cd/m²), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão da média. Diferença significativa na luminância 1 log cd/m² ($p < 0.02$)

Figura 22: Resposta sustentada entre 6 e 8 s após o término do flash, em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão da média.

5.3.3. Latência do Pico de Constrição Pupilar

O grupo SAOS moderada apresentou latências maiores para o pico de constrição pupilar na RPL que os demais grupos. Houve diferença estatística nas luminâncias -2, -1, 1, 2 e $2.4 \log \text{cd/m}^2$ ($p < 0.03$). Nas luminâncias 2 e $2.4 \log \text{cd/m}^2$ o grupo SAOS grave também diferiu significativamente do grupo controle ($p < 0.03$) (figura 23).

Para o flash vermelho na luminância $1 \log \text{cd/m}^2$, apenas o grupo SAOS moderada se diferenciou dos grupos controle e SAOS grave ($p < 0,05$) (figura 24).

Figura 23: Latência média do pico de constrição pupilar na RPL em função da luminância do flash luz ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão. As diferenças significativas são marcadas com * quando ($p < 0,05$) e + quando ($p < 0,02$).

Figura 24: Latência média do pico de constrição pupilar na RPL em função da luminância do flash vermelho ($\log \text{cd/m}^2$), para os grupos controle, e SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão. Diferenças significativas na luminância 1 $\log \text{cd/m}^2$ ($p < 0,05$).

5.4 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância

A tabela 4 apresenta médias e desvio padrão, da sensibilidade ao contraste espacial de luminância, dos grupos controle, GPAA e SAOS, obtidas no teste psicofísico de sensibilidade ao contraste de luminância espacial (SC).

Na análise dos dados para o teste de SC, dados de quatro pacientes com GPAA, três pacientes com SAOS e três controles foram retirados da amostra por se tratarem de outliers. No caso da frequência espacial 20.0 cpg que apresentou uma distribuição distante da normal, preferiu-se conduzir o teste não paramétrico Kruskal-Wallis, que não apontou diferenças entre os grupos.

Tabela 4. Dados dos limiares no teste de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos controle, GPAA e SAOS.

Sensibilidade ao Contraste						
Frequências Espaciais (cpg)						
	0.5	1.0	2.0	5.0	10.0	20.0
	M ± DP	M ± DP	M ± DP	M ± DP	M ± DP	M ± DP
Controles	28.71 ± 11.25	62.99 ± 23.40	109.96 ± 47.61	52.45 ± 39.28	9.73 ± 8.73	1.83 ± 1.51
GPAA						
Leve	20.80 ± 16.74	47.75 ± 25.36	78.30 ± 43.95	55.41 ± 44.94	15.94 ± 14.43	2.49 ± 1.83
Moderado	20.85 ± 9.15	35.45 ± 15.68	63.55 ± 33.63	30.04 ± 23.42	6.59 ± 5.22	1.48 ± 0.52
Avançado	19.60 ± 8.45	35.59 ± 16.96	58.99 ± 25.77	28.69 ± 25.34	5.46 ± 8.14	1.44 ± 0.42
SAOS						
Moderado	22.65 ± 7.25	53.49 ± 19.95	98.63 ± 47.86	48.43 ± 44.45	11.84 ± 12.87	1.77 ± 0.88
Grave	22.49 ± 10.76	49.66 ± 16.77	96.26 ± 46.26	62.43 ± 39.44	16.52 ± 12.57	2.04 ± 1.25

M: média; DP: desvio padrão; cpg: ciclos por grau

5.4.1 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância: GPAA

A figura 25 mostra as médias da sensibilidade ao contraste espacial de luminância dos grupos controle e GPAA.

Quando comparados ao grupo controle, a análise mostrou diferenças significativas para o grupo GPAA leve, moderado, e avançado nas frequências espaciais 0.5, 1.0 e 2.0 cp/g ($p < 0,02$). Na frequência espacial 5.0 houve diferença para os grupos moderado ($p = 0,02$) e avançado ($p < 0,03$) e, na frequência espacial 10.0 para o avançado ($p < 0,01$). O grupo leve diferiu dos grupos moderado e avançado nas frequências espaciais 1.0; 5.0 e 10.0 cp/g ($p < 0,03$) e, do grupo controle na frequência espacial 10.0 cp/g ($p < 0,05$).

Figura 25: Médias de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para as frequências espaciais testadas para os grupos controle e GPAA, leve, moderado e avançado. As barras verticais representam o erro padrão da média. O asterisco indica diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

5.4.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância: SAOS

A figura 26 mostra as médias dos limiares de contraste espacial para detecção do incremento de luminância espacial dos grupos controle e SAOS. A análise para este teste não mostrou efeito significativo para o grupo SAOS, apesar de serem observadas algumas diferenças nas frequências espaciais baixas, nenhuma das comparações mostrou diferenças em 5%.

Figura 26: Médias de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para as frequências espaciais testadas dos grupo SAOS, moderada e grave. As barras verticais representam o erro padrão da média.

5.5 Visão de cores

A média e o desvio-padrão da área da elipse e do limiar (em coordenadas U^*V^* x 10^4) nos eixos protan, deutan e tritan utilizando o CCT da (Cambridge Research Systems) para os grupos controle, GPAA e SAOS, estão descritos na tabela 5. As comparações dos dados para o CCT mostraram que só grupo GPAA apresentou limiares maiores em todos os eixos de confusão de cores e valores de área média da elipse de discriminação cromática, significativamente maiores em relação ao grupo controle.

Tabela 5. Resultados da discriminação de cores utilizando o Cambridge Colour Test para os grupos controle, GPAA e SAOS.

Cambridge Colour Test				
	Protan	Trivector Deutan	Tritan	Elipse Área
	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP
Controles	53.34 $\pm$ 18.91	54.61 $\pm$ 25.99	80.88 $\pm$ 25.99	618.82 $\pm$ 505.11
GPAA				
Leve	62.63 $\pm$ 31.69	57.50 $\pm$ 22.03	118.80 $\pm$ 63.80	1405.52 $\pm$ 1508.96
Moderado	71.95 $\pm$ 37.00	67.00 $\pm$ 39.51	130.48 $\pm$ 61.29	3178.78 $\pm$ 4469.22
Avançado	75.38 $\pm$ 62.71	75.11 $\pm$ 43.77	169.81 $\pm$ 81.18	2618.02 $\pm$ 2297.38
SAOS				
Moderado	48.61 $\pm$ 18.91	49.76 $\pm$ 17.05	84.05 $\pm$ 32.78	538.46 $\pm$ 600.99
Grave	55.68 $\pm$ 18.17	48.75 $\pm$ 15.44	85.82 $\pm$ 31.05	689.41 $\pm$ 455.00

M: média; DP: desvio padrão

5.5.1 Visão de cores: GPAA

Na análise dos dados para o protocolo do Trivector, para garantir a distribuição simétrica, dados de seis pacientes com glaucoma e um controle foram retirados da amostra por se tratarem de outliers. Os resultados dos eixos Protan e Deutan indicam tendência de efeito de grupos, com valores aumentando conforme a severidade. No entanto, variabilidade dos dados é grande e não foi possível observar diferenças nas comparações múltiplas após a correção. Há apenas uma diferença marginal entre o grupo GPAA avançado vs. controle, no eixo Deutan ($p = 0,061$). No eixo Tritan observamos diferença estaticamente significativa entre os grupos glaucoma leve ($p = 0,002$), moderado ($p = 0,001$) e avançado ($p = 0,000$) em relação ao grupo controle. Entre os três grupos de glaucoma, não encontramos diferenças estatísticas; o grupo leve fica marginalmente diferente do grupo avançado ($p = 0,052$), e não houve diferenças entre avançado e moderado (figuras 27).

Figura 27: Limiar de discriminação de cores (em unidades $u'v' \times 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan e tritan, medidos com o CCT (Cambridge Research Systems). As barras verticais representam o erro padrão da média para cada grupo. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos em comparação com os controles ($p < 0,05$)

A figura 28 mostra as médias de área da elipse para os grupos controles e GPAA. A comparação de resultados mostrou diferenças significantivas com o grupo GPAA leve ($p < 0,02$), moderado e avançado ($p = 0,00$).

Figura 28. Elipse de McAdam para discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média dos grupos controle e GPAA segundo a severidade. As cores dentro da elipse são as que não foram discriminadas em relação a fundo de referência. Quanto maior a elipse, pior a discriminação.

5.5.2. Visão de cores: SAOS

Nas figuras 29 e 30 estão representadas as médias e erro padrão dos grupos controle e SAOS. As comparações não mostraram diferenças entre os grupos a 5% nem no protocolo trivector nem na área da elipse.

Figura 29. Limiar de discriminação de cores (em unidades $u'v' \times 10^4$) para os eixos de confusão protan, deutan e tritan, medidos com o CCT (Cambridge Research Systems). As barras verticais representam o erro padrão da média para cada grupo.

Figura 30. Elipse de McAdam para discriminação cromática no diagrama CIE, 1976. Média dos grupos controle e SAOS segundo a severidade.

5.6 Qualidade do sono

Todos os pacientes responderam ao questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh.

As variáveis do PSQI são todas ordinais, com 4 níveis (de 0 a 3). Dessa forma, optou-se mais uma vez, pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com testes de Mann-Whitney aos pares quando o primeiro fosse significativo, com nível de significância corrigido para comparações múltiplas. A única exceção foi o Global Score que assumiu distribuição aproximadamente normal com homocedasticidade entre os grupos. Neste caso foi realizada uma ANOVA, com correção de Brown-Forsythe devido à diferença nos tamanhos dos grupos.

5.6.1 PSQI: GPAA

A tabela 6 apresenta as médias da pontuação dada a cada componente do PSQI pelos grupos controle e GPAA. Pacientes com GPAA apresentaram em média escores maiores em relação aos controles

Tabela 6: Comparação das médias (M) $\pm$ desvios-padrões (DP) do valor global e dos componentes do PSQI entre pacientes com glaucoma e indivíduos saudáveis.

Componentes do PSQI	Controle	Severidade do Glaucoma		
	(n=25)	Leve (n=25)	Moderado (n= 19)	Avançado (n=15)
	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP
Eficiência do sono (0-3)	0.24 +/- 0.57	0.41 +/- 0.85	1.00 +/- 1.18	0.55 +/- 0.83
Latência do sono (0-3)	1.17 +/- 0.85	1.13 +/- 1.22	1.13 +/- 1.15	0.90 +/- 1.12
Disfunção durante o dia (0-3)	0.63 +/- 0.74	0.77 +/- 0.71	1.17 +/- 0.92	0.85 +/- 0.88
Duração do sono (0-3)	0.61 +/- 0.77	0.74 +/- 0.88	0.88 +/- 0.95	0.60 +/- 0.60
Distúrbios do sono (0-3)	1.43 +/- 0.58	1.69 +/- 0.61	1.71 +/- 0.62	1.75 +/- 0.64
Medicação para dormir (0-3)	0.26 +/- 0.85	0.00 +/- 0.00	0.25 +/- 0.61	0.00 +/- 0.00
Qualidade subjetiva (0-3)	0.89 +/- 0.71	1.41 +/- 0.85	1.42 +/- 0.58	1.10 +/- 0.64
Valor Global (0-21)	5.24 +/- 3.18	6.15 +/- 3.49	7.54 +/- 4.12	5.75 +/- 2.63

A figura 31 permite observar os dados de mediana e quartis do índice global do PSQI para os grupos controle e GPAA. A comparação das variáveis investigadas não mostrou influência do grupo nessas análises.

Figura 31: Índice Global de Sono PSQI em relação aos controles e a severidade do glaucoma. O global PSQI >5 indica baixa qualidade do sono. Os gráficos de caixa (boxplots) representam o percentil 25%-75%. A linha horizontal dentro da caixa refere-se à mediana. A haste inferior cobre a região do quartil inferior ao limite inferior, e a superior, do quartil superior ao limite superior. O símbolo ° representa os sujeitos “outliers”. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

5.6.2 PSQI: SAOS

A tabela 7 apresenta as médias da pontuação dada a cada componente do PSQI pelos grupos controle e SAOS. Pacientes com SAOS mostraram em média escores maiores em relação aos controles.

No componente global do PSQI e no componente para a duração do sono, verificou-se diferença significativa entre pacientes e controles ($p < 0,04$). Nos componentes quanto à qualidade subjetiva do sono, houve uma diferença com o grupo SAOS grave ($p < 0,02$) e, no componente que avalia os distúrbios do sono houve diferença para o grupo SAOS moderada ($p < 0,02$) (figura 32).

Tabela 7: Comparação da média (M) $\pm$ desvio-padrão (DP) do valor global e dos componentes do PSQI entre pacientes com SAOS e indivíduos saudáveis.

Componentes do PSQI	Severidade da SAOS		
	Controle (n=25)	Moderado (n= 13)	Grave (n=15)
	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP
Eficiência do sono (0-3)	0.24 $\pm$ 0.57	0.52 $\pm$ 0.82	1.04 $\pm$ 1.31
Latência do sono (0-3)	1.17 $\pm$ 0.85	1.16 $\pm$ 1.11	1.32 $\pm$ 1.07
Disfunção durante o dia (0-3)	0.63 $\pm$ 0.74	1.33 $\pm$ 1.11	1.32 $\pm$ 1.07
Duração do sono (0-3)	0.61 $\pm$ 0.77	1.43 $\pm$ 1.03	1.32 $\pm$ 0.75
Distúrbios do sono (0-3)	1.43 $\pm$ 0.58	2.19 $\pm$ 0.60	1.96 $\pm$ 0.93
Medicação para dormir (0-3)	0.26 $\pm$ 0.85	0.67 $\pm$ 1.20	0.12 $\pm$ 0.33
Qualidade subjetiva (0-3)	0.89 $\pm$ 0.71	1.71 $\pm$ 1.01	1.96 $\pm$ 0.79
Valor Global (0-21)	5.24 $\pm$ 3.18	8.82 $\pm$ 4.89	9.00 $\pm$ 4.55

Figura 32: Índice Global de Sono PSQI em relação aos controles e a severidade da SAOS. O global PSQI > 5 indica baixa qualidade de sono. Os gráficos de caixa (boxplots) representam o percentil 25%-75%. A linha horizontal dentro da caixa refere-se à mediana. A haste inferior cobre a região do quartil inferior ao limite inferior, e a superior, do quartil superior ao limite superior. Os asteriscos indicam diferenças significativas em relação ao grupo controle ($p < 0,04$).

5.7 Correlações

Foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman para se medir o grau de associação entre algumas das variáveis que indicaram perdas nos grupos GPAA e SAOS. Para análise de regressão linear, utilizamos apenas as variáveis que tiveram uma correlação moderada ou forte entre si.

Realizamos correlações de Pearson entre a espessura média global da CFNR e as frequências espaciais da sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo GPAA; o motivo da escolha da correlação entre essas variáveis foi devido ao fato de diferentes grupos de neurônios processarem diferentes frequências espaciais (Campbell, 1974), logo uma perda na camada de células ganglionares pode afetar a FE da SC de indivíduos com GPAA.

O coeficiente de correlação de Pearson entre a espessura média global da CFNR e as FEs de 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 (cpg) para o grupo GPAA foi ($r = 0,272$; $p = 0,049$), ($r = 0,602$; $p = 0,00$), ($r = 0,390$; $p = 0,004$) e ($r = 0,369$; $p = 0,006$), respectivamente. Esses dados indicam que há correlação positiva e moderada na FE 2.0 (cpg), entretanto, a correlação para as FEs 1.0, 5.0 e 10.0 (cpg) foi fraca.

A associação entre a espessura da CFNR e as FEs da SC mostrou uma tendência de declínio na SC com a diminuição da espessura da CFNR, assim, o declínio de um (cpg) na SC para a FE 2.0, mostrou uma perda em média, de $0,60 \mu\text{m}$ da CFNR ($R^2 = 0,362$; $p = 0,001$) (figura 33).

Figura 33.

Correlação entre a espessura média global da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e as sensibilidades ao contraste espacial de luminância, na frequência espacial 2.0 cpg.

As medidas do teste de visão de cores, CCT, que avalia os primeiros níveis de processamento cromático, e pode refletir a integridade dos fotorreceptores, foram correlacionadas com as sensibilidades medidas no campo visual (MD SAP) e CFNR (OCT) no grupo GPAA. Foi achada uma correlação negativa e moderada entre o eixo tritan e MD SAP ($r = -0,436$; $p < 0,01$), e OCT ($r = -0,457$; $p < 0,01$). A associação entre o eixo tritan e a espessura global da CFNR mostrou que, defeitos no eixo tritan, nos pacientes com GPAA, foram correlacionados com perda na a espessura global da CFNR ($R^2 = 0,209$; $p = 0,001$).

Foram feitas também correlações entre o CCT e os resultados da AP para o RPL. Sendo que para o grupo GPAA o coeficiente de correlação entre o eixo protan e o estímulo vermelho nas luminâncias 2 e 2.4 log cd/m² foi ($r = -0,306$; $p < 0,01$) e ($r = -0,305$; $p < 0,01$), respectivamente. Uma correlação negativa e fraca foi achada entre o eixo deutan nas

luminâncias 2 log cd/m² ($r = -0,246$; $p < 0,05$) e 2.4 log cd/m² ($r = -0,283$; $p < 0,02$). E, entre o eixo tritan nas luminâncias 0 log cd/m² ($r = -0,355$; $p < 0,01$), 1 log cd/m² ($r = -0,323$; $p < 0,01$), 2 log cd/m² ($r = -0,336$; $p < 0,01$) e 2.4 log cd/m² ($r = -0,363$; $p < 0,01$), do estímulo azul.

Utilizamos também os coeficientes de correlação a fim de medir o grau de associação entre as variáveis, comprimento de onda de 470 nm nas luminâncias de 1, 2 e 2.4 log cd/m² para AP e, nas luminâncias 2 e 2.4 log cd/m² para RS 6-8 s, correlacionando com a espessura média global da CFNR, o campo visual e algumas variáveis do sono. Os valores estatisticamente significativos estão descritos na tabela 8.

Tabela 8: Índices de correlação entre parâmetros da resposta pupilar à luz e a medida da espessura média global da CFNR, campo visual (MD SAP) e variáveis de qualidade de sono.

	AP azul 1 log cd/m ²		AP azul 2 log cd/m ²		AP azul 2.4 log cd/m ²		RS 6-8 s azul 2 log cd/m ²		RS 6-8 s azul 2.4 log cd/m ²	
GPAA	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
OCT	0,339	0,007	0,476	0,001	0,478	0,001	0,399	0,002	0,447	0,001
CV	0,435	0,001	0,527	0,001	0,578	0,001	0,301	0,018	0,510	0,001
Global escore PSQI Distúrbios*	-0,314	0,008	-0,273	0,024	-0,256	0,034	-0,287	0,018		
					-0,275	0,022				
Duração sono*	-0,444	0,001	-0,384	0,001			-0,341	0,004	-0,331	0,005
SAOS										
Duração sono*	-0,359	0,001	-0,322	0,027						
Tempo acordado após adorm.					-0,345	0,042			-0,335	0,049

* Coeficiente de correlação de Spearman

Foi observada uma associação positiva entre a média global da CFNR e a RS entre 6-8 s para o flash azul nas luminâncias 2 ($R^2 = 0,159$; $p = 0,002$) e, 2.4 log cd/m² ($R^2 = 0,200$; $p = 0,000$) (figura 34). Assim, uma RS diminuída entre 6-8 s ao flash azul nas luminâncias 2 e 2.4 log cd/m² foi associada com uma perda na espessura da CFNR. Igualmente, uma correlação significativa foi achada entre a média global da CFNR e a AP para o RPL, ao flash azul nas luminâncias 2 log cd/m² ($R^2 = 0,227$; $p = 0,001$) e, 2.4 log cd/m² ($R^2 = 0,229$; $p = 0,001$) (figura 34).

Figura 34. Correlação entre a espessura média global da CFNR e as contribuições das ipRGCs (AP e RS entre 6-8 s) ao RPL para o o flash azul na luminância de 2.4 log cd/m² para o grupo GPAA.

De forma similar, foi observada uma correlação positiva e significante entre a média do MD SAP e a RM entre 6-8 s para o flash azul nas luminâncias 2 log cd/m², ($R^2 = 0,090$; $p = 0,018$) e, 2.4 log cd/m² ($R^2 = 0,260$; $p = 0,001$) (figura 35). E, entre o MD

SAP e a AP para o RPL, ao flash azul, nas luminâncias 1 log cd/m² ($R^2 = 0,189$; $p = 0,001$), 2 log cd/m² ($R^2 = 0,278$; $p = 0,001$) e, 2.4 log cd/m² ($R^2 = 0,334$; $p = 0,001$) (figura 35).

As correlações entre a pupilometria e as variáveis do sono foram fracas tanto para o grupo GPAA quanto para o grupo SAOS.

Figura 35. Correlação entre o campo visual (médias de MD SAP) as contribuições das ipRGCs (AP e RS entre 6-8 s) ao RPL para o o flash azul na luminância de 2.4 log cd/m² para o grupo GPAA.

6. Discussão

Neste estudo foram avaliadas as contribuições dos fotorreceptores ao RPL em pacientes com GPAA e SAOS. Várias das diferenças achadas entre os grupos para as contribuições dos fotorreceptores ao RPL, são resultados inéditos. A análise da função visual através de avaliação funcional e estrutural foi realizada para complementar a análise das contribuições dos fotorreceptores ao RPL. Este capítulo de discussão será abordado a partir das alterações encontradas na função visual para cada doença estudada.

6.1 Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

6.1.1 Reflexo Pupilar à Luz

Como foi relatado na introdução, sabe-se que bastonetes, cones e ipRGCs desempenham um papel no RPL. Em relação à natureza do espectro de estímulos luminosos dos fotorreceptores e suas contribuições para o RPL, estudos de vários pesquisadores (Lucas et al., 2001; Hattar et al., 2003; Gamlin et al., 2007; Guler et al., 2008; Do & Yau, 2010; Park et al., 2011; Gooley et al., 2012) têm mostrado que flashes de luz de 480 nm, com luminâncias abaixo de 0 log cd/m² permitem isolar principalmente, as contribuições de bastonetes. As ipRGCs tem mostrado ser relativamente insensíveis à luz de comprimento de onda longo (Dacey, et al., 2005), porém, estímulos luminosos num comprimento de onda de 480 nm permitem observar as contribuições destas células na fase sustentada da resposta pupilar à luz, a partir de luminâncias de 1 log cd/m², alcançando a maior contribuição dessas células para o RPL, na luminância 2.6 log cd/m². Os cones também têm um papel importante na mediação da constrição da pupila, principalmente nos

estímulos luminosos de comprimento de onda longo e luminâncias altas, no entanto, acredita-se que os bastonetes também teriam uma participação nesses estímulos, embora a sua contribuição seja pequena e apenas em condições de baixa luminância (Gooley et al., 2012; Barrionuevo et al, 2014; Kawasaki et al., 2014).

Nossos resultados no RPL mostram que os pacientes com GPAA moderado e avançado apresentam uma resposta pupilar à luz significativamente diminuída nas diferentes luminâncias tanto para o azul quanto para o vermelho. As médias indicam que a resposta pupilar à luz diminui conforme a severidade do glaucoma. Em relação às contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL encontramos que tanto bastonetes quanto cones mostraram uma resposta pupilar significativamente menor em relação ao grupo controle e ao leve.

Em todas as luminâncias do flash azul e vermelho, o grupo do GPAA avançado apresentou uma AP significativamente menor em relação ao grupo GPAA leve e ao controle. O grupo moderado mostrou diferença em quase todas as luminâncias do azul, exceto em $-3 \log \text{cd/m}^2$ e $0 \log \text{cd/m}^2$, e apresentou diferenças no flash vermelho a partir de $-1, 0, 2$, e $2.4 \log \text{cd/m}^2$. Por tanto, nossos resultados indicam, que as contribuições dos bastonetes e cones para o RPL tanto do grupo GPAA avançado quanto do moderado são significativamente menores em relação às contribuições destes fotorreceptores no grupo GPAA leve e controle.

De nosso conhecimento, este seria o primeiro estudo que mostra uma redução das contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL no GPAA.

Vários estudos têm sustentado que além da perda de RGCs, há perdas de outros neurônios na camada nuclear externa da retina (Holopigian, Seiple, Mayron, Koty, Lorenzo, 1990; Drasdo, Aldebasi, Chiti, Mortlock, Morgan, & North, 2001; Velten, Korth, Horn, 2001; Aldebasi, Drasdo, Morgan, & North, 2004; Werner, Keltner, Zawadzki, Choi, 2011; Agudo-

Barriuso, Villegas-Pérez, Miralles de Imperial, & Vidal-Sanz, 2013). Recentemente, resultados em estudos animais de Ortín-Martínez e colaboradores (2015) indicam que, os efeitos de longo prazo pela hipertensão ocular induzida em ratos, causa dentre a CCGs perda seletiva das RGCs, e com o tempo uma alteração morfológica e funcional progressiva da população de cones S e L que não correspondem geograficamente à perda das RGCs.

As comparações dos resultados para a RS entre 6 e 8 s para os estímulos azuis mostram valores sempre decrescentes de acordo com a progressão da doença, quando comparados ao grupo controle. Nas luminâncias 2 e 2.4 log cd/m², os grupos moderado e severo se diferenciam dos grupos controle e leve. Este resultado coadunado às diferenças achadas na amplitude do pico para as luminâncias 1, 2 e principalmente, 2.4 cd/m² demonstram que as contribuições das ipRGCs ao RPL estão alteradas nos pacientes com glaucoma moderado e avançado. Isto não ocorre com o grupo GPAA leve, cujas contribuições do fotorreceptor da retina interna ao RPL não se diferenciaram das respostas observadas nos controles (figura 36). Embora tenha havido uma diferença em relação à idade entre os pacientes com GPAA e controles, devido à dificuldade de achar controles com idade acima dos 65 anos que cumpram os critérios de inclusão, estudos de Kankipati e colaboradores (2010; 2011) têm mostrado que a amplitude da resposta a pós-iluminação do RPL não diminui significativamente como parte do processo natural de envelhecimento. Além disso, após a normalização do diâmetro da pupila em relação à linha de base, a idade não foi um fator significativo na resposta a pós-iluminação.

Achados semelhantes de Feigl et al. (2011) e Kankipati et al. (2011) mostraram que existe uma diminuição significativa das ipRGCs que participam na resposta pupilar durante o período de pós-iluminação, em pacientes com glaucoma.

No caso do glaucoma leve, Li e colaboradores (2006) mostraram uma resistência das ipRGCs aos danos secundários à hipertensão ocular induzida em modelos animais.

Figura 36: Traçados médios da RPL para os grupos controle e GPAA nas condições experimentais para o isolamento das contribuições dos diferentes fotorreceptores para o RPL (painéis superiores (A-B): condição experimental para os bastonetes; painel inferior esquerdo (C): condição para as ipRGCs; painel inferior direito (D): condição experimental para os cones).

Outros estudos têm mostrado também, uma resistência maior das ipRGCs ao dano por lesão no nervo óptico (Robinson & Madison, 2004; Jakobs et al., 2005; La Morgia et al., 2010); nesse sentido, recentemente, Pérez de Sevilla Müller e colaboradores (2014) relataram uma maior taxa de sobrevivência do subtipo ipRGC M1, após secção do nervo óptico de ratos.

Os resultados mostrados aqui confirmam que no estado inicial do glaucoma as contribuições das ipRGCs para o RPL encontram-se preservadas. No entanto, à medida

que progride a doença, possivelmente a hipertensão ocular crônica produza danos nas ipRGCs e nas RGCs que se projetam para o colículo superior (Drouyer et al., 2008; Wang et al., 2008; Zavalía et al., 2011).

Neste estudo encontramos correlações dos valores de OCT e MD SAP com a RS entre 6-8 s ao flash azul nas luminâncias 2 e 2.4 log cd/m². Assim também, encontramos correlação com os valores da AP ao flash azul nas luminâncias 1.0, 2 e 2.4 log cd/m². Resultados parciais da nossa amostra contendo dados de pupilometria mostraram uma correlação das contribuições das ipRGCs ao RPL com OCT (Gracitelli et al., 2014). Por outro lado, a correlação achada com MD SAP é coerente com o estudo prévio de kankipati et al. (2011). Portanto, as medidas pupilares reduzidas tanto na RS entre 6-8s quanto na AP para o flash azul, nas luminâncias altas, sugerem uma diminuição no número e/ou a atividade das ipRGCs.

Em relação à qualidade do sono nos pacientes com GPAA, encontramos em média escores maiores (não significativos) do PSQI em relação aos controles. Não obstante, a duração do sono nos pacientes com GPAA foi inversamente correlacionada com as contribuições das ipRGCs ao RPL. Estudos de polissonografia em alguns de nossos pacientes mostraram que a eficiência do sono e o tempo total de sono foram significativamente menores nos pacientes com GPAA, além disso, foi achada uma correlação inversa entre a AP na luminância 2.4 log cd/m² e a latência do sono REM (Gracitelli et al., 2015). Estes resultados sugerem que a perda de ipRGCs no GPAA também pode conduzir a distúrbios do sono.

6.1.2 Sensibilidade ao contraste de luminância espacial

Desde os anos 70, a sensibilidade ao contraste espacial de luminância vem sendo estudada no glaucoma (Arden & Jacobson, 1978; Atkin et al., 1979). Os diferentes procedimentos utilizados para avaliar o desempenho das vias magnocelular e parvocelular muitas vezes diferem e de forma acentuada, na composição do estímulo, complexidade da tarefa e locais da retina a serem avaliados, isto dificulta a possibilidade de comparar a magnitude relativa dos déficits reportados.

Neste estudo, a medida psicofísica da sensibilidade a contrastes espaciais de luminância através de estímulos de grades senoidais, indicou perdas nas faixas baixas e altas de frequência espacial dos pacientes com glaucoma moderado e avançado, apontando um prejuízo tanto na via parvocelular, especializada no processamento de cores e frequências espaciais altas, quanto na via magnocelular, especializada no processamento de movimento e frequências espaciais baixas (Berninger et al., 1989; Hubel & Livingstone, 1990; Merigan, Katz, & Maunsell, 1991; Mullen & Kingdom, 1991, Leonova, Pokorny, & Smith, 2003).

No caso dos pacientes com glaucoma leve, houve perda acentuada nas faixas baixas de frequência espacial, o que sugere um prejuízo seletivo das células ganglionares do tipo M cujas fibras seguem para o núcleo geniculado lateral formando a via magnocelular (Hubel & Livingstone, 1990).

Por outro lado, neste estudo, inesperadamente, as médias das altas frequências espaciais no grupo glaucoma leve foram maiores do que no grupo controle, e essa diferença foi estatisticamente significativa (figura 25). Curiosamente, Schmidh e colaboradores através de experimentos em modelos animais relataram um resultado similar, mostrando que camundongos $\text{Opn4}^{\text{Cre/+}}$; $\text{Brn3b}^{\text{zDTA/+}}$ -com ablação das RGCs a ON-

apresentaram um déficit nas frequências espaciais baixas e um aumento na sensibilidade ao contraste para as frequências espaciais altas, relativo aos controles (Schmidt et al., 2014).

Nesses experimentos Schmidt e colaboradores mostraram que as RGCs tipo α ON são intrinsecamente fotossensíveis e provavelmente sejam o mesmo tipo celular denominado como ipRGC M4. As RGCs α ON respondem a mudanças rápidas no contraste através da sinalização dos cones e bastonetes, Schmidt e colaboradores observaram que além disso, as RGCs α ON pela sua expressão de melanopsina, codificam irradiância durante longos períodos de tempo. Os resultados dos experimentos mostraram que camundongos knockout *opn4*^{-/-} e camundongos *Opn4*^{aDTA/aDTA} -com ablação das *ipRGCs M1*- apresentaram déficits na sensibilidade ao contraste. No entanto, os camundongos *Opn4*^{Cre/+}; *Brn3b*^{zDTA/+} mostraram déficit severo na sensibilidade ao contraste espacial de luminância. No entanto, os camundongos *Opn4*^{Cre/+}; *Brn3b*^{zDTA/+} mostraram déficit severo na sensibilidade ao contraste, superior ao déficit observado nos camundongos *opn4*^{-/-} e *Opn4*^{aDTA/aDTA}, indicando que os tipos de ipRGCs não-M1 contribuem para a sensibilidade ao contraste e teriam por consequência, um papel na via visual FI.

Se os nossos resultados no caso do grupo GPAA leve estivessem relacionados com os achados de Schmidt et al., então talvez no início da doença as RGCs α ON ou ipRGCs M4 estariam mais afetadas do que as ipRGCs M1. No entanto, embora esses resultados sejam relativamente concordantes, o processo subjacente a um desempenho realçado do modelo *Opn4*^{Cre/+}; *Brn3b*^{zDTA/+} não foi esclarecido. No caso do grupo GPAA leve, uma possível explicação para isso, poderia ser um mecanismo compensatório das vias ou células não afetadas no estágio inicial do glaucoma. Em um modelo de glaucoma de pressão normal, foi observado aumento da arborização dendrítica na camada plexiforme interna em estágios iniciais da doença, no entanto, na fase mais avançada este achado não

foi mais observado coincidindo com a perda de células ganglionares (Vidal, 2013). O aumento da arborização dedrítica também foi observado na área peri-lesional do córtex de animais submetidos a isquemia cortical e tal achado também foi interpretado como mecanismo compensatório (Li, Callaghan, & Suprenant, 1998; Bidmon et al., 1998); no entanto, não podemos afirmar que este seja o mecanismo fisiopatológico subjacente ao melhor desempenho apresentado pelos pacientes com glaucoma leve nas altas frequências espaciais quando comparados ao grupo controle.

Nossos resultados sugerem que no estágio moderado e avançado do glaucoma tanto as vias M e P, quanto as contribuições das ipRGCs ao RPL, se encontram mais afetadas do que no início do glaucoma, quando a via parvocelular e as contribuições das ipRGCs ao RPL estariam mais preservadas. Estes resultados da SC concordam com os dados mostrados por Atkin, et al (1979; 1980) que acharam perdas na SC das frequências espaciais baixas no glaucoma. Estudos de Anderson e O'Brien (1997) sustentaram que existe uma forte evidência psicofísica para uma perda seletiva de células ganglionares M sobre as células ganglionares da via P no início do glaucoma. McKendrick et al.. (2007), relataram uma reduzida sensibilidade ao contraste reduzida em ambos os processamentos da via M e P. Lahav et al. (2011) reportaram déficits em todas as FEs em pacientes com glaucoma. Resultados semelhantes foram obtidos por Ross e colaboradores (1984) que encontraram déficits em todas as FEs para pacientes com perda avançada do campo visual, mas nossos resultados se diferenciam dos dados reportados por eles, no caso de pacientes com perda leve de campo visual que apresentaram déficit nas frequências espaciais médias e altas, sugerindo os autores, que os mecanismos nas FEs médias e altas podem ser mais vulneráveis no início da doença e à medida que progride o glaucoma as FEs baixas ficam comprometidas. Igualmente, Ansari et al. (2002), reportaram um déficit tanto na via M quanto na via P, e concluíram que os resultados do estudo não eram consistentes com a

hipótese do dano seletivo da via M no início do glaucoma. Finalmente, Klistorner & Graham (1999) através de medidas eletrofisiológicas sugeriram uma perda preferencial da via M no início do glaucoma com um declínio do componente parvocelular pela progressão da doença.

Por último, uma correlação positiva foi observada entre a CFNR e o valor da sensibilidade ao contraste espacial de luminância nas frequências espaciais 2.0, 5.0 e 10.0 cpg, indicando uma disfunção visual na SC que se correlaciona com mudanças estruturais na retina.

6.1.3 Visão de cores

A deficiência na visão de cores decorrente do glaucoma, tem sido relatada desde o século XIX (Bull, 1883). Diversos estudos, demonstraram defeitos adquiridos na percepção de cores no glaucoma, alguns trabalhos mostraram que o eixo azul-amarelo, em geral, é mais severamente afetado, do que o eixo vermelho-verde (Francois & Verriest, 1959; Drance, Lakowski, Schulzer, & Douglas, 1981; Pacheco-Cutillas et al., 1999; Racette & Sample, 2003; Castelo-Branco, Faria, Forjaz, Kozak, & Azevedo, 2004).

Neste estudo, os resultados de visão de cores mostram que os pacientes com glaucoma, independentemente da severidade apresentam um defeito tritanópico (no eixo azul/amarelo) tanto no protocolo do trivector quanto no protocolo da elipse. Os defeitos neste eixo podem ter origem em alterações dos meios ópticos, principalmente o cristalino, ou dos fotorreceptores. Embora não houvesse diferença estatística nos eixos Protan e Deutan, os valores para esses eixos aumentaram com a severidade do glaucoma. Perdas no eixo verde-vermelho tem sido associadas ao GPAA avançado (Barbur, Harlow, & Plant, 1994; Vickers et al., 1995). Os defeitos neste eixo geralmente são associados a comprometimentos da retina interna, nervo óptico, núcleo geniculado lateral e córtex

cerebral (Mollon, 1982; Schwartz, 2004). Por outro lado, Castelo-Branco e colaboradores (2004) encontraram perdas nos três eixos em pacientes com glaucoma.

A fim de determinar se o resultado no eixo tritan foi devido ao amarelecimento do cristalino, por causa da diferença na idade dos controles e pacientes com GPAA, foi feita uma nova análise entre o grupo controle e GPAA leve. Além dos outliers retirados para garantir a distribuição normal, foram excluídos dados de dois controles (idade = $38,63 \pm 0,73$ anos) e três pacientes com GPAA leve (idade = $70,75 \pm 1,65$). As médias para cada grupo foram, controle (n = 22 sujeitos (40 olhos); idade média = $54,78 \pm 6,87$); GPAA leve (n = 22 sujeitos (33 olhos); idade média = $61,13 \pm 10,31$). As comparações entre os grupos para idade não mostraram diferença significativa ($p = 0,140$); no eixo tritan foi confirmada uma diferença entre GPAA leve e controle ($p = 0,037$). Concluimos portanto, que as perdas encontradas no eixo tritan não podem ser atribuídas a um amarelecimento precoce do cristalino em pacientes com glaucoma.

Nossos resultados indicam que pacientes com GPAA, no estágio leve da doença, apresentam perdas no eixo tritan. Além disso, foi achada uma associação entre defeitos no eixo tritan associados a piora no campo visual (MD SAP) e perda na espessura global da CFNR (OCT). Papaconstantinou e colaboradores (2009) mostraram através do teste Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, que houve correlação entre perdas no eixo tritan e campo visual de pacientes com GPAA.

Finalmente, foram observadas correlações negativas e moderadas entre o eixo protan e tritan com as contribuições dos cones ao RPL, mostrando que uma piora na visão de cores se correlaciona com piora nas contribuições dos cones ao RPL.

6.2 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

Os dados mostram que o RPL nos pacientes com SAOS está parcialmente preservado, no obstante, se observa que as respostas da amplitude do pico para o flash azul diminuem conforme a severidade da SAOS. Quanto ao flash vermelho, tanto SAOS moderada quanto grave, apresentaram respostas menores em relação ao grupo controle.

As contribuições das ipRGCs ao RPL dos pacientes com SAOS não mostraram diferença estatística com o grupo controle. Na luminância $2.4 \log \text{ cd/m}^2$, tanto na amplitude do pico quanto na resposta sustentada, o grupo SAOS moderada mostrou uma resposta maior (não significativa) em relação ao controle, e se observou uma diferença entre SAOS moderada e grave, unicamente na amplitude do pico.

As contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL foram significativamente menores, em varias luminâncias do flash vermelho. Na latência do pico observamos também diferenças significativas nas luminâncias para avaliar as contribuições dos fotorreceptores da retina externa. A latência do pico pode revelar atrasos no processamento visual (Alexandridis, Argyropoulos, & Krastel, 1981; Bergamin & Kardon, 2003).

Em relação à sensibilidade ao contraste espacial de luminância e a discriminação cromática, não foram achadas diferenças significativas para os grupos SAOS em relação aos controles, no entanto, se observou um declínio nas FEs baixas da SC para os pacientes com SAOS.

Neste estudo não foram achadas diferenças nem correlações para a espessura média global da CFNR na SAOS. Neste sentido, a literatura é controversa. Semelhantes a nossos reaultados, estudos de Adam e colaboradores (2013), e Cinici e Tatar (2015), também não encontraram uma diminuição da espessura da CFNR em pacientes com SAOS. Entretanto,

alguns trabalhos mostraram uma correlação entre a espessura média global da CFNR e a severidade da SAOS (Kargi et al, 2005; Lin, Friedman, Lin, Chang, Pulver, & Chin, 2011). Shiba e colaboradores (2014), sugerem que a exacerbação da SAOS pode levar ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas da retina causando uma diminuição da espessura da CFNR. Estudos de Casas e colaboradores (2013), e Sagiv e colaboradores (2013), mostraram uma diminuição da espessura média global da CFNR não correlacionada à severidade da SAOS.

Em suma, neste estudo encontramos unicamente diferenças significativas nos pacientes com SAOS, através do protocolo de pupilometria. Alguns estudos têm mostrado que existe uma boa correspondência na avaliação da gravidade na degeneração de bastonetes e cones entre pupilometria, eletrorretinografia e campimetria visual (Park et al., 2011; Kawasaki, Crippa, Kardon, Leon & Hamel, 2012; Kawasaki, Munier, Leon, Kardon, 2012).

Como foi relatado na introdução, a patogênese das complicações oculares decorrentes da SAOS pode deverse tanto a fatores vasculares quanto a fatores mecânicos. O comprometimento vascular pode ocorrer devido a episódios recorrentes de apnéia com reduções na saturação de oxigênio arterial (SpO_2). Sabe-se que hipóxia e estresse oxidativo são fatores de risco para morte neuronal em doenças da retina. Estudos de eletrorretinografia em humanos e gatos tem mostrado que durante a hipóxia há um prejuízo na função de cones e bastonetes e uma preservação das respostas das células ganglionares (Linsenmeier, 1990; Klemp, Lund-Andersen, Sander, & Larsen, 2007; Schatz et al., 2013).

A diminuição de algumas contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL encontrada aqui, poderia ter uma relação com os estados de apnéia e hipóxia apresentados na SAOS, no entanto, é difícil conjecturar sobre a causa dessa diminuição. O n da amostra foi pequeno, não foram achadas diferenças nos outros testes que permitissem

estabelecer uma associação e além disso, o tempo da doença dos pacientes é incerto - todos os pacientes avaliados aqui acabavam de ser diagnosticados com SAOS, portanto, o início dos sintomas foi baseado no relato dos pacientes, que na maioria dos casos não superou os 4 anos. Vários estudos que não acharam diferenças nas variáveis estudadas em pacientes com SAOS, se inclinam a pensar que a duração da SAOS poderia ser um fator mais determinante na associação com doenças da retina que a severidade da doença (Adam et al., 2013; Shiba et al., 2014; Cinici & Tatar, 2015).

7. Conclusões

Os resultados deste estudo mostraram que pacientes com GPAA moderado e avançado apresentaram redução significativa do RPL, dependente da severidade do glaucoma. Redução das contribuições ao RPL, tanto das ipRGCs quanto dos fotorreceptores da retina externa, foi observada em pacientes com GPAA moderado e avançado. No estágio leve do GPAA, as contribuições dos fotorreceptores ao RPL estavam preservadas. Por outro lado, nos pacientes com SAOS, o RPL está parcialmente preservado, não obstante, algumas contribuições dos fotorreceptores da retina externa ao RPL foram significativamente menores.

Em relação à SC, perdas nas faixas baixas de frequência espacial foram observadas nos pacientes com GPAA desde o estado inicial da doença, apontando para um prejuízo na via magnocelular. Perdas na via parvocelular foram detectadas unicamente nos pacientes com GPAA moderado e avançado. Uma perda significativa da discriminação de cores no eixo azul-amarelo foi observada em todos os estágios do GPAA, além disso, uma correlação

entre o eixo protan e tritan com as contribuições dos cones ao RPL, mostrou que uma piora na visão de cores se correlaciona com piora nas contribuições dos cones ao RPL.

Nos pacientes com SAOS não foram observadas diferenças significativas de SC ou discriminação de cores.

Alterações nas contribuições das ipRGCs ao RPL dos pacientes com GPAA, foram correlacionadas com a diminuição da espessura média global do OCT e com a medida do MD SAP.

Finalmente, os achados apresentados neste estudo contribuem para o melhor entendimento das contribuições das ipRGCs e dos cones e bastonetes ao RPL, em pacientes com GPAA e SAOS, além disso, os resultados obtidos através dos testes psicofísicos e da avaliação estrutural permitiram correlacionar e complementar a análise da função visual em ambas as doenças. Este estudo contribui em uma nova direção que pode e precisa ser melhor explorada para um conhecimento e entendimento mais profundo da função visual nestas doenças.

Referências Bibliográficas

- Adam, M., Okka, M., Yosunkaya, S., Bozkurt, B., Kerimoğlu, H., & Turan, M. (2013). The Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Ophthalmol.*, 2013 (2013); 292158. 95; 97
- Agudo-Barriuso, M., Villegas-Pérez, M., Miralles de Imperial, J., & Vidal-Sanz, M. (2013). Anatomical and functional damage in experimental glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology*, 13; 5–11 87
- Aldebasi, Y., Drasdo, N., Morgan, J., & North, R. (2004). S-cone, L + M-cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma. *Vision Research*, 44; 2749–2756. 86
- Alexandridis, E., Argyropoulos, T., & Krastel, H. (1981). The latent period of the pupil light reflex in lesions of the optic nerve. *Ophthalmologica*, 182; 211–217. 95
- Alpern, M., & Campbell, F. (1962). The spectral sensitivity of the consensual light reflex. *The Journal of Physiology*, 164, 478-507. 31
- Anderson, R., & O'Brien, C. (1997). Psychophysical evidence for a selective loss of M ganglion cells in glaucoma. *Vis Res*, 37; 1079–83. 92
- Ansari, E., Morgan, J., & Snowden, R. (2002). Psychophysical characterisation of early functional loss in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.*, 86; 1131-1135. 92
- Arden, G., & Jacobson, J. (1978). A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest. Ophthahmol. Visual Sci.*, 17; 23-32. 90
- Atkin, Bodis-Wollner, Wolkstein, Moss & Podos, (1979). Abnormalities of central contrast sensitivity in glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 88; 205-11. 90; 92
- Atkin, Wolkstein, Bodis-Wollner, Anders, Kels, & Podos, (1980). Interocular comparison of contrast sensitivities in glaucoma patients and suspects. *British Journal of Ophthalmology*, 64; 858-862. 92
- Barbur, J., Harlow, A., & Plant, G. (1994) Insights into the different exploits of colour in the visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.*, 258; 327–334. 93

- Barrionuevo, P., Nicandro, N., McAnany, J., Zele, A., Gamlin, P., & Cao, D. (2014). Assessing rod, cone, and melanopsin contributions to human pupil flicker responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(2); 719-727. 86
- Baver, S., Pickard, G., Sollars, P., & Pickard, G. (2008). Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 27, 1763–1770. 26
- Bendel, R., Kaplan, J., Heckman, M., Fredrickson, P., & Lin, S. (2008). Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea—a cross-sectional case-series. *Eye*, 22; 1105–1109. 38; 38
- Bergamin, O., & Kardon, R. (2002). Greater pupillary escape differentiates central from peripheral visual Field loss. *Ophthalmology*, 109 (4); 771-80. 34
- Bergamin, O., & Kardon, RH. (2003). Latency of the pupil light reflex: sample rate, stimulus intensity, and variation in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 44; 1546-54. 95
- Bergamin, O., Zimmerman, M., & Kardon, R. (2003). Pupil light reflex in normal and diseased eyes: diagnosis of visual dysfunction using waveform partitioning. *Ophthalmology*, 110; 106–114 30
- Berson, D., Dunn, F., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295, 10 . 23; 23; 24; 29
- Bertolazi, A., Chaves, S., Hoff, L., Giacomolli, E., Miozzo, I., de Barba, M., & Barreto, S. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*, 12; 70–75 51
- Bidmon, H., Jancsik, V., Schleicher, A., Hagemann, G., Witte, O., Woodhams, P., et al. (1998). Structural alterations and changes in cytoskeletal proteins and proteoglycans after focal cortical ischemia. *Neuroscience*, 82; 397-420. 92
- Bilgin, G. (2014). Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmology*; 14:27 38
- Blum, I., Lamont, E., & Abizaid, A. (2012) Competing clocks: metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker. *Neurosci Biobehav Rev*, 36; 254-270. 29

- Boland, M., & Quigley, H. (2007). Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *Journal of Glaucoma*, 16; 406 – 418. 34
- Boll, F. (1877). Anatomie und physiologie der retina. *Arch. f. Anat. u. Physiol*, abt:4/35. 28
- Boonyaleephan, S., & Neruntarat, C. (2009). The association of primary open-angle glaucoma / normal tension glaucoma and obstructive sleep apnea in thai patients. *Journal of Medicine and Health Sciences*, 15; 86-93. 38
- Bremner, F. (2004). Pupil assessmetn in optic nerve disorders. *Eye*, 18 (11); 1175-81. 34
- Brown, T., Gias, C., Hatori, M., Keding, G., Semo, M., Coffey, P., ... Lucas, R. (2010). Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLOS Biology*, 8; 1-14. 23
- Bull, O. (1883). Bemerkungen uber Farbensinn unter verschiedenen physiologischen und pathologischen verhalt nissen. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*, 29; 71–116. 93
- Burnstock, G., & Sillito, A. (1999). Nervous control of the eye. In Burnstock, G. (Ed.), *The Autonomic Nervous System*. Amsterdam: Harwood Academic. 31
- Buyse, D. (1998). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Research*, 28; 193-213. 52
- Calkins, D. (2001). Seeing with S cones. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20; 255–287. 28
- Calvo, P., Fernández, B., Ferreras, A., & Marn, J. (2012). Alteraciones del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con apnea obstructiva del sueño. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 87; 1–2. 11. 38
- Carlson, A. (2010). Where are the older patients with keratoconus? *Cornea*, 29; 479–480. 38
- Casas, P., Ascaso, F., Vicente, E., Tejero-Garcés, G., Adiego, M., & Cristóbal, J. (2013). Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 251; 1625–1634. 96
- Cassone, V., Speh, J., Card, J., & Moore, R. (1988). Comparative anatomy of the mammalian hypothalamic suprachiasmatic nucleus. *J. Biol. Rhythms*, 3; 71–91. 28

- Castelo-Branco, M., Faria, P., Forjaz, V., Kozak, L., & Azevedo, H. (2004). Simultaneous comparison of relative damage to chromatic pathways in ocular hypertension and glaucoma: correlation with clinical measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 45; 499–505. 93; 94
- Chokroverty, S. (2003). Polisomnography and related procedures. In: Hallet M, ed. Movement Disorders. Handbook of clinical neurophysiology, 139-51. Handbook of clinical neurophysiology, Amsterdam; elsevier edition. 52
- Cinici, E., & Tatar, A. (2015). Thickness alterations of retinal nerve fiber layer in children with sleep-disordered breathing due to adenotonsillar hypertrophy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79; 1218-1223. 95; 97
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9; 11-24. 24
- Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. (2005). Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAH. *Archivos de Bronconeumología*, 41;12-29. 53
- Crawford, B. (1949). The scotopic visibility function. *Proceedings of the Physical Society B*, 62; 321–334. 28
- Cui, Q., Ren, C., Sollars, J., Pickard, G., & So, K. (2015). The injury resistant ability of melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuroscience*, 284; 845–853 26
- Curcio, C., Sloan, K., Kalina, R., & Hendrickson, A. (1990). Human photoreceptor topography. *The Journal of comparative neurology*, 292(4); 497–523. 28
- Czeisler, C., Duffy, J., Shanahan, T., Brown, E., Mitchell, J., Rimmer, D., ...Ronda, J. (1999). Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284; 2177– 2181. 24
- Dacey, D., Liao, H., Peterson, B., Robinson, F., Smith, V., Pokorny, J., Yau, K., & Gamlin, P. (2005). Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 433; 749-754. 23; 24; 28; 32; 85

- Davies, W., Russell, F., & Hankins, M. (2010). Focus on molecules: Melanopsin. *Experimental Eye Research*, XXX; 1-2. 25
- Do, M., & Yau, K. (2010). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev*, 90 (4), 1547-1581. 32; 85
- Douglas, N., Thomas, S., & Jan, M. (1992). Clinical value of polysomnography. *The Lancet*, 339; 347–350. 52
- Drance, S., Anderson, D., & Schulzer, M. (2001). Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 131(6); 699-708. 34
- Drance, S., Lakowski, R., Schulzer, M., & Douglas, G. (1981). Acquired color vision changes in glaucoma: use of 100-hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucomatous field change. *Arch Ophthalmol.*, 99; 829 – 831. 93
- Drasdo, N., Aldebasi, Y., Chiti, Z., Mortlock, K., Morgan, J., & North, R. (2001). The S-cone PhNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42; 1266–1272. 86
- Drouyer, E., Dkhissi-Benyahya, O., Chiquet, C., WoldeMussie, E., Ruiz, G., Wheeler, L. A., ... Cooper, H. (2008). Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS One*, 3(12), e3931. 35; 89
- Duchna, H., & Schultze-Werninghaus, G. (2009). Cheyne-Stokes respiration and cardiovascular risk. *Pneumologie*, 63; 399–403 36
- Ebihara, S., & Tsuji, K. (1980). Entrainment of the circadian activity rhythm to the light cycle – Effective light-intensity for a zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse. *Physiology and Behavior*, 24(3); 523-527. 23
- Ecker, J., Dumitrescu, O., Wong, K., Alam, N., Chen, S., LeGates, T., ... Hattar, S. (2010). Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion-Cell Photoreceptors: Cellular Diversity and Role in Pattern Vision. *Neuron*, 67(1), 49-60. 23; 26
- Emanuel, A., & Do, M. (2015). Melanopsin Tristability for Sustained and Broadband Phototransduction. *Neuron*, 85; 1043–1055. 26

- Fechtner, R., & Weinreb, M. (1994). Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv. Ophthalmology*, 39; 23–43 35
- Feigl, B., Mattes, D., Thomas, R., & Zele, A. (2011). Intrinsically Photosensitive (Melanopsin) Retinal Ganglion Cell Function in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52; 4362-4367. 36; 39; 87
- Flammer, J., Orgul, S., Costa, V., Orzalesi, N., Kriegelstein, G., Serra, L., ... Stefansson, E. (2002). The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.*, 21(4); 359-393. 35
- Foster, R., Provencio, I., Hudson, D., Fiske, S., De Grip, W., & Menaker, M. (1991). Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol A*, 169; 39-50. 23
- Francois, J., & Verriest, G. (1959) Les dyschromatopsies acquises dans les glaucome primaire. *Ann Ocul*, 192; 191–9. 93
- Franzblau, A. (1958). A Primer of Statistics for Non-statisticians. Harcourt Brace and World, New York, NY. 54
- Freedman, M., Lucas, R., Soni, B., von Schantz, M., Muñoz, M., David-Gray, Z., & Foster, R. (1999). Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 284(5413), 502-504. 23
- Gamlin, P., McDougal, D., Pokorny, J., Smith, V., Yau, K., & Dacey, D. (2007). Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Research*, 47; 946- 954. 24; 32; 85
- García-Peréz, M. (1998). Forced-choice staircases with fixed step sizes: asymptotic and small-sample properties. *Vision Research*, 38; 1861-1881. 48
- Gärtner, W., & Towner, P. (1995). Invertebrate visual pigments. *Photochem. Photobiol*, 62; 1–16. 25
- Geyer, O., Cohen, N., Segev, E., Rath, E., Melamud, L., Peled, R., & Lavie, P. (2003). The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *American Journal of Ophthalmology*, 136; 1093–1096. 38

- Glacet-Bernard A, Leroux, les Jardins G, Lasry S., Coscas, G., Soubrane, G., Souied, E., & Housset, B. (2010) Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmology*, 128; 1533–1538. 38
- Glaucoma Study Group. (1998). Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126(4):487-497. 35
- Gooley, J., Ho Mien, I., St Hilaire, M., Yeo, S., Chua, E., van Reen, E., . . . Lockley, S. (2012). Melanopsin and rod-cone photoreceptors play different roles in mediating pupillary light responses during exposure to continuous light in humans. *J Neurosci*, 32(41); 14242-14253. 85
- Gordon, M., Beiser, J., Brandt, J., Heuer, D., Higginbotham, E., Johnson, C., ... Kass, M. (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30. 34
- Gracitelli, C., Duque-Chica, G., Moura, A., Nagy, B., de Melo, G., Roizenblatt, M.,... Paranhos, A. (2014). A positive association between intrinsically photosensitive retinal ganglion cells and retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 18; 7997-8005. 89
- Gracitelli, C., Duque-Chica, G., Roizenblatt, M., Moura, A., Nagy, B., de Melo, G., ... Paranhos, A. (2015). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in glaucoma patients. *Ophthalmology*, 122(6); 1139-48 89
- Guler, A., Ecker, J., Lall, G., Haq, S., Altimus, C., Liao, H., . . . Hattar, S. (2008). Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non- image-forming vision. *Nature*, 453(7191); 102-105. 85
- Hannibal, J., Hindersson, P., Ostergaard, J., Georg, B., Heegaard, S., Larsen, P., et al. (2004). Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45; 4202–9. 24
- Hastings, M., O'Neill, J., & Maywood, E. (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology*, 195; 187–98. 29

- Hatori, M. & Panda, S. (2010). The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends in Molecular Medicine*, 16; 435-446. 27
- Hattar, S., Liao, H., Takao, M., Berson, D., & Yau, K. (2002). "Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity" *Science*, 295; 1065-1070. 23; 24; 29
- Hattar, S., Lucas, R. J., Mrosovsky, N., Thompson, S., Douglas, R. H., Hankins, M. W., . . . Yau, K. W. (2003). Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424(6944); 76-81. 85
- Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Hyman, L., & Hussein, M. (2002). Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 120(10);1268-79. 34
- Hochban, W., Ehlenz, K., Conradt, R., & Brandenburg, U. (1999). Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *European Respiratory Journal*, 14; 196–202. 37
- Hofstra, W., & de Weerd, A. (2008). How to assess circadian rhythm in humans: A review of literatura. *Epilepsy & Behavior* 13, 438–444. 28
- Holopigian, K., Seiple, W., Mayron, C., Koty, R., Lorenzo, M., 1990. Electrophysiological and psychophysical flicker sensitivity in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31; 1863e1868. 86
- Ibrahim, A., Almohammed, A., Allangawi, M., HA, A., Mobayed, H., Pannerselvam, B., Philipose, M. (2007) Predictors of obstructive sleep apnea in snorers. *Annals of Saudi medicine*; 27(6), 421-6. 36
- Isoldi, M., Rollag M., Castrucci A. & Provencio I. (2005). Rhabdomeric phototransduction initiated by the vertebrate photopigment melanopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102; 1217–1221. 25
- Jakobs, T., Libby, R., Ben, Y., John, S., & Masland, R. (2005). Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *The Journal of Cell Biology*, 171; 313–325. 39; 88

- Jean-Louis, G., Zizi, F., Lazzaro, D., & Wolintz, A. (2008). Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *Journal of Circadian Rhythms*, 6; 1-8. 29; 35; 39
- Kankipati, L., Girkin, C. A., & Gamlin, P. (2010). Post-illumination pupil response in subjects without ocular disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51; 2764–9. 32; 36; 86
- Kankipati, L., Girkin, C., & Gamlin, P. (2011). The post-illumination pupil response is reduced in glaucoma patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52; 2287–2292. 33; 36; 39; 87; 89
- Kapur, K., Koepsell, T., deMaine, J., Hert, R., Sandblom, R., & Psaty, B. (1998). Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 158; 1379–83. 35
- Kardon, R., Anderson, S., Damarjian, T., Grace, E., Stone, E., & Kawasaki, A. (2009). Chromatic pupil responses: preferential activation of the melanopsin-mediated versus outer photoreceptor-mediated pupil light reflex. *Ophthalmology*, 116; 1564–1573. 32; 32; 39
- Kardon, R., Anderson, S., Damarjian, T., Grace, E., Stone, E., & Kawasaki, A. (2011). Chromatic Pupillometry in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*, 118; 376–381. 32; 32; 39
- Karger, R., White, W., Park, W., Rosales, G., McLaren, J., Olson, E., & Woog, J. (2006). Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology*, 113; 1669–1674. 38
- Kargi, S., Altin, R., Koksall, M., F.Cinar, L. K., & Ugurbas, S. (2005). Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*, 19; 575–579. 38; 40; 96
- Kass, M., Heuer, D., Higginbotham, E., Johnson, C., Keltner, J., Miller, J., ... Gordon, M. (2002). The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 120(6); 701-13; discussion 829-30. 35
- Kaur, A. Singh, D., & Singh, J. (2005). Genetics of Glaucoma. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 20, 1-36 37

- Kawasaki, A., Crippa, S.V., Kardon, R., Leon, L., Hamel, C., 2012a. Characterization of pupil responses to blue and red light stimuli in autosomal dominant retinitis pigmentosa due to NR2E3 mutation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 5562e 5569. 96
- Kawasaki, A., Munier, F., Leon, L., & Kardon, R. (2012). Pupillometric Quantification of Residual Rod and Cone Activity in Leber Congenital Amaurosis. *Arch Ophthalmol.* 130; 798-800. 96
- Kawasaki, A., Collomb, S., Leon, L., & Munch, M. (2014). Pupil responses derived from outer and inner retinal photoreception are normal in patients with hereditary optic neuropathy. *Exp Eye Res*, 120; 161-166. 86
- Keeler, C. (1927). Iris movements in blind mice. *American Journal of Physiology*, 81; 107-112. 23.
- Kiekczewski, J., Pease, M., Quigley, H. (2005). The effect of experimental glaucoma and optic nerve transection on amacrine cells in the rat retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46; 3188-96. 34
- Klein, D., Moore, R., & Reppert, S. (1991). Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. New York: Oxford University Press. 28
- Klemp, K., Lund-Andersen, H., Sander, B., & Larsen, M. (2007). The effect of acute hypoxia and hyperoxia on the slow multifocal electroretinogram in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48; 3405–3412. 96
- Klistorner, A., & Graham, S. (1999). Early magnocellular loss in glaucoma demonstrated using the pseudorandomly stimulated flash visual evoked potential. *J Glaucoma*, 8; 140–8. 93
- Kushida, C., Littner, M., Morgenthaler, T., Alessi, C., Bailey, D., Coleman, J. Jr., ... Wise, M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*, 28; 499–521. 52
- La Morgia, C., Ross-Cisneros, F., Sadun, A., Hannibal, J., Munarini, A., Mantovani, V., . . . Carelli, V. (2010). Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain*, 133; 2426-2438. 88
- Lahav, K., Levkovitch-Verbin, H., Belkin, M., Glovinsky, J. & Polat, U. (2011). Reduced Mesopic and Photopic Foveal Contrast Sensitivity in Glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 12; 16-22 92

- Lall, G., Revell, V., Momiji, H., Al Enezi, J., Altimus, C., Güler, A., ... Lucas, R. (2010). Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance. *Neuron*, 66(3); 417-28. 32
- Leonova, A., Pokorny, J., & Smith, V. (2003). Spatial frequency processing in inferred PC- and MC- pathways. *Vision Res.* 43; 2133–2139. 90
- Li, Q., Callaghan, M., & Suprenant, K. (1998). The 77-kDa echinoderm microtubule- associated protein (EMAP) shares epitopes with the mammalian brain MAPs, MAP-2 and tau. *Biochem Biophys Res Commun.*, 250; 502-5. 92
- Li, R., Chen, B., Tay, D., Chan, H., Pu, M., & So, K. (2006). Melanopsin-expressing retinal ganglion cells are more injury-resistant in a chronic ocular hypertension model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(7), 2951-2958. 39; 87
- Lichter, P., Musch, D., Gillespie, B., Guire, K., Janz, N., Wren, P., ... Mills, R. (2001) Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*, 108(11); 1943-53. 34
- Lin, P., Friedman, M., Lin, H., Chang, H., Pulver, T., & Chin, C. (2011). Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 249; 585–593. 96
- Linsenmeier, R. (1990). Electrophysiological consequences of retinal hypoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 228;143–150. 96
- Loewenfeld, I. E. (1999). *The Pupil: Anatomy, physiology and clinical applications* (Vol. 1). Boston: Butterworth-Heinemann. 31
- Lowenstein, O., & Loewenfeld, I. E. (1969). *The Pupil*. New York: Academic Press. 31
- Lucas, R., Freedman, M., Lupi, D., Munoz, M., David-Gray, Z., & Foster, R. (2001). Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behav Brain Res*, 125 (1-2), 97-102. 23; 85
- Lucas, R., Hattar, S., Takao, M., Berson, D., Foster, R., & Yau, K. (2003). Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, 299 (5604), 245-247. 32; 32

- Mark, W., Dobbie, W., & MacNichol, E. (1964). Visual pigments of primate cones. *Science*, 143; 1181–1183. 28
- Markwell, E., Feigl, B., & Zele, A. (2010). Intrinsically photosensitive melanopsin retinal ganglion cell contributions to the pupillary light reflex and circadian rhythm. *Clinical and Experimental Optometry*. 93, 137–149 24; 28; 32
- McDougal, D., & Gamlin, P. (2008). Pupillary control pathways. In Masland, R. H. & Albright, T. (Eds.), *The Senses: A Comprehensive Reference* (Vol. 1, pp. 521-536). Oxford: Academic Press. 30; 30
- McDougal, D., & Gamlin, P. (2010). The Influence of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells on the Spectral Sensitivity and Response Dynamics of the Human Pupillary Light Reflex. *Vision Research*, 11; 72–87. 30; 32
- McKendrick, A., Sampson, G., Walland, M., & Badcock, D. (2007). Contrast Sensitivity Changes Due to Glaucoma and Normal Aging: Low-Spatial-Frequency Losses in Both Magnocellular and Parvocellular Pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48; 2115–2122 92
- Melyan, Z., Tarttelin, E., Bellingham, J., Lucas, R., & Hankins, M. (2005) Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature*, 433; 741- 745. 25
- Merigan, W., Katz, L., & Maunsell, J. (1991). The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys. *J Neurosci*, 11; 994–1001. 90
- Mojon, D., Hedges, T., Ehrenberg, B., Karam, E., Goldblum, D., Abou-Chebl, A., ... Mathis, J. (2002) Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 120: 601–605. 35
- Mojon, D., Hess, C., Goldblum, D., Fleischhauer, J., Koerner, F., Bassetti, C., & Mathis, J. (1999). High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*, 106; 1009–1012. 38; 38
- Moore, R. (1992). The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. Discussion in *Neuroscience: circadian rhythms*, 8, 2-3; 26-33. 26
- Moore, R., & Lenn, N. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 146; 1–14. 29

- Murdoch, I., Morris, S., & Cousens, S. (1998) People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 82; 971–3. 54
- Mure, L., Cornut, P., Rieux, C., Drouyer, E., Denis, P., Gronfier, C., & Cooper, H. (2009). Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLoS One*, 4; e5991. 26
- Mure, L., Rieux, C., Hattar, S., & Cooper, M. (2007). Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability in vivo. *J Biol Rhythms*, 22; 411– 424. 26
- Onen, S., Mouriaux, F., Berramdane, L., Dascotte, J., Kulik, J., & Rouland, J. (2000). High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, 78; 638–641 38
- Ortín-Martínez, A., Salinas-Navarro, M., Nadal-Nicolás, F., Jiménez-López, M., Valiente-Soriano, F., García-Ayuso, D., ... Vidal-Sanz, M. (2015) Laser-induced ocular hypertension in adult rats does not affect non- RGC neurons in the ganglion cell layer but results in protracted severe loss of cone-photoreceptors. *Experimental Eye Research* 132; 17e33. 87
- Pacheco-Cutillas M., Edgar D., & Sahraie, A. (1999) Acquired colour vision defects in glaucoma-their detection and clinical significance. *Br J Ophthalmol.*, 83; 1396–1402. 93
- Palombi, K., Renard, E., Levy, P., Chiquet, C., Deschaux, Ch., Romanet, J., & Pépin, J. (2006). Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*, 90; 879–882. 38
- Panda, S., Provencio, I., Tu, D., Pires, S., Rollag, M., Castrucci, A., ...Hogenesch, J. (2003). Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*, 301; 525-527 24
- Pang, J., Frankfort, B., Gross, R., & Wu, S. (2015). Elevated intraocular pressure decreases response sensitivity of inner retinal neurons in experimental glaucoma mice. *PNAS*, 112; 2593-2598. 81
- Papaioannou, I., Twigg, G., Kemp, M., Roughton, M., Hooper, J., Morrell, M., & Polkey, M. (2012). Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine*, 13; 167–171. 40; 94
- Paranhos Jr., A., Omi, C., Prata Jr. J., Melo Jr, L., & Teixeira, S. (2009). Consenso brasileiro de Glaucoma de ângulo aberto. 34

- Park, J., Moura, A., Raza, A., Rhee, D., Kardon, R., & Hood, D. (2011). Toward a Clinical Protocol for Assessing Rod, Cone, and Melanopsin Contributions to the Human Pupil Response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52; 6624-6635. 32; 33; 39; 46; 85; 96
- Pérez de Sevilla Müller, L., Sargoy, A., Rodriguez, A., & Brecha, N. (2014). Melanopsin ganglion cells are the most resistant retinal ganglion cell type to axonal injury in the rat retina. *PLoS One* 9; e93274. 88
- Perez-Rico, C., de la Villa, P., Arribas-Gomez, I., & Blanco, R. (2010) Evaluation of functional integrity of the retinohypothalamic tract in advanced glaucoma using multifocal electroretinography and light-induced melatonin suppression. *Exp Eye Res.*, 91(5); 578-83. 36
- Provencio, I., & Warthen, D. (2012). Melanopsin, the photopigment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *WIREs Membrane Transport and Signaling*, 1; 228–237. 24
- Provencio, I., Jiang, G., De Grip, W., Pär Hayes, W., & Rollag, M. (1998). Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Neurobiology*, 95; 340-345. 23; 23; 25
- Provencio, I., Rodriguez, R., Jiang, G., Hayes, W., Moreira, E., & Rollag, M. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *The Journal of Neuroscience*, 20; 600– 605. 23; 28
- Quattrochi, L., Estevez, M., Kim, I., & Berson, D. (2013) Structure, function and outputs of a novel type of ganglion-cell photoreceptor. *Soc Neurosci* 737:15. 26
- Quigley, H. (2011). Glaucoma. *Lancet*, 377; 1367–1377. 34
- Quigley, H., & Addicks, E. (1981). Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of Ophthalmology*, 99; 137–43. 34
- Quigley, H., & Broman, T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*, 90; 262-267. 34
- Racette, L., & Sample, P. (2003). Short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmol Clin North Am.*, 16; 227–236. 93
- Ramón y Cajal, S. (1893). La rétine des vertébrés. *La Cellule*, 9; 17 – 257. 21 ; 22

- Reagan, B., Reffin, J., & Mollon, J. (1994). Luminance noise and the rapid determination of discrimination ellipses in colour deficiency. *Vision Research*, 34; 1279-1299. 50
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968) A manual of standardised terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute. 52
- Roberts, T., Hodge, C., Graham, S., Burlutsky, G., & Mitchell, P. (2009). Prevalence of nocturnal oxygen desaturation and self-reported sleep-disordered breathing in glaucoma. *J Glaucoma*, 18; 114-118. 38
- Robinson, G., Madison, R. (2004). Axotomized mouse retinal ganglion cells containing melanopsin show enhanced survival, but not enhanced axon regrowth into a peripheral nerve graft. *Vis Res* 44:2667–2674. 88
- Ross, J., Bron, A., & Clarke, D. (1984). Contrast sensitivity and visual disability in chronic simple glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 68; 821-827. 92
- Rushton, W. (1959). Visual pigments in the intact human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 45:114–115. 28
- Sagiv, O., Fishelson-Arev, T., Buckman, G., Mathalone, N., Wolfson, J., Segev, E., ... Geyer, O. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol.*, 42; 132-8. 96
- Savransky, V., Nanayakkara, A., Bevans, S., Smith, P., Rodriguez, A., & Polotsky, V. (2007) Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 175; 1290–1297 38
- Schatz, A., Breithaupt, M., Hudemann, J., Niess, A., Messias, A., Zrenner, E., ... Willmann, G. (2013). Electroretinographic assessment of retinal function during acute exposure to normobaric hypoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252(1); 43–50. 96
- Schiefer, U., Dietzsch, H., Dietz, J., Wilhelm, B., Bruckmann, A., Wilhelm, H., Kitiratschky, V., & Januschowski, K. (2012). Associating the magnitude of relative afferent pupillary defect (RAPD) with visual field indices in glaucoma patients. *British Journal of Ophthalmology*; 1076-1081. 39

- Schmidt, T., Alam, N., Chen, S., Kofuji, P., Li, W., Prusky, G., & Hattar, S. (2014). A Role for Melanopsin in Alpha Retinal Ganglion Cells and Contrast Detection. *Neuron* 82, 781–788. 23; 91
- Schmidt, T., Do, M., Dacey, D., Lucas, R.; Hattar, S., & Matynia, A. (2011). Melanopsin-Positive Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: From Form to Function. *The Journal of Neuroscience*, 31(45)16094–16101. 26
- Schmidt, T., Rupp, A., Chew, K., Yungher, B., Park, K., & Hattar, S. (2013). IpRGCs mediate ipsilateral pupil constriction. *Social Neuroscience*; 553:10. 29
- Semo, M., Gias, C., Ahmado, A., & Vugler, A. (2014). A role for the ciliary marginal zone in the melanopsin-dependent intrinsic pupillary light reflex. *Exp Eye Res*, 119; 8–18. 29
- Shiba, T., Takahashi, M., Sato, Y., Onoda, Y., Hori, Y., Sugiyama, T., Bujo H., & Maeno, T. (2014). Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol.*, 157; 1202-8 96; 97
- Shields, M., Ritch, R., & Krupin, T. (1996). Classification of the glaucomas in Ritch, R., Shields, M. & Krupin, T. (eds) *The Glaucomas* Mosby St. Louis pp. 717–725. 34
- Smith, A., Ellis, C., & Smith, S. (1979). Inequality of the direct and consensual light reflexes in normal subjects. *The British Journal of Ophthalmology*, 63(7); 523– 527. 30
- Smith, M., Neidermaier, O., Hardy, S., Decker, M., & Strohl, K. (1996). Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 56; 184–190. 37
- Smith, V., & Pokorny, J. (1975). Spectral sensitivity of the foveal cone photopigments between 400 and 500 nm. *Vision Research*, 15; 161–171. 28
- Somers, V., Mark, A., Zavala, D., & Abboud, F. (1989). Contrasting effect of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *Journal of Applied Physiology*, 67; 2101–2106. 37
- Stein, J., Kim, D., Mundy, K., Talwar, N., Nan, B., Chervin, R., & Musch, D. (2011). The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *American Journal of Ophthalmology*, 152; 989–998 38

- Tangugsorn, V., Skatvedt, O., Krogstad, O., & Lyberg, T. (1995). Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. *Eur J Orthod*, 17; 45–56. 37
- Terakita, A. (2005). Cephalochordate melanopsin: evolutionary linkage between invertebrate visual cells and vertebrate photosensitive retinal ganglion cells. *Curr Biol*, 15; 1065 – 1069. 25
- Tielsch, J., Sommer, A., Katz, J., Royall, R., Quigley, H., & Javitt, J. (1991) Racial Variations in the Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma. *The Baltimore Eye Survey. JAMA*, 266(3); 369-74. 34
- Tsang, C., Chong, S., Ho, C., & Li, M. (2006). Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye*, 20; 38–42. 38
- Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J., & Bittencourt, L. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*, 11; 441–446. 37
- Van Someren, E., & Riemersma-van Der Lek, R. (2007) Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med. Rev.*, 11; 465–484. 29
- Velten, I., Korth, M., Horn, F., 2001. The a-wave of the dark adapted electro- retinogram in glaucomas: are photoreceptors affected? *Br. J. Ophthalmol.* 85; 397e402. 86
- Vickers, J., Schumer, R., Podos, S., Wang, R., Riederer, B., & Morrison, J. (1995). Differential vulnerability of neurochemically identified subpopulations of retinal neurons in a monkey model of glaucoma. *Brain Research.*, 680; 23–35. 93
- Vidal, K. (2013). Proteínas estruturais em retinas humana e murina. 92
- Walsh, J., & Montplaisir, J. (1982). Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax*, 37;845–849. 38
- Wang, H., Lu, Q., Wang, N., Liu, H., Zhang, L., & Zhan, G. (2008). Loss of melanopsin-containing retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Chin Med J (Engl)*, 121(11); 1015-1019. 36; 40; 89
- Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature*, 5; 1-11. 22

- Weinreb, R., & Khaw, P. (2004). Primary open-angle glaucoma. *Lancet*, 363(9422); 1711-20. 34
- Werner, J., Keltner, J., Zawadzki, R., Choi, S., 2011. Outer retinal abnormalities associated with inner retinal pathology in nonglaucomatous and glaucomatous optic neuropathies. *Eye* 25, 279e289. 86
- Woog, J. (1990) Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmology*, 110; 314–315. 38
- Wright, K., Hughes, R., Kronauer, R., Dijk, D., & Czeisler, C. (2001). Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98; 14027-14032. 24
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 328; 1230-1235. 37
- Young, T., Peppard, M., & Gottlieb, D. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165;1217 1239. 37
- Zaidi, F., Hull, J., Peirson, S., Wulff, K., Aeschbach, D., Gooley, J., Brainard, G., Gregory-Evans, K., Rizzo, J., Czeisler, C., Foster, R., Moseley, M., & Lockley, S. et al. (2007). Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Current Biology*, 17(24), 2122-2128. 23; 32
- Zavalía, N., Plano, S., Fernandez, D., Lanzani, M., Salido, E., Belforte, N., ... Rosenstein, R. (2011). Effect of experimental glaucoma on the non-image forming visual system. *J. Neurochem.*, 117; 904–914 36; 40; 89
- Zeger, S., & Liang, K. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, 42; 121–30. 54
- Ziegler, M., Nelesen, R., Mills, P., Ancoli-Israel, S., Kennedy, B., & Dimsdale, J. (1997) Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep*, 20; 224 –231. 38

ANEXOS

Anexo I: Aprovação do Comitê de Ética do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da função da melanopsina através da resposta pupilar à luz na neuropatia óptica e no distúrbio de sono.

Pesquisador: Gloria Liliana Duque Chica

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15172113.0.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 425.091

Data da Relatoria: 14/10/2013

Apresentação do Projeto:

Os dados empíricos do projeto serão coletados com 20 participantes com neuropatia óptica glaucomatosa, e em um grupo de 20 pacientes com distúrbio do sono. Serão aplicados diversos testes: Pupilometria, Tomografia de coerência óptica (OCT), Teste de campimetria (campo visual) e Teste de visão de cores e sensibilidade ao contraste. Além disso, será solicitado o preenchimento de uma ficha de avaliação clínica e um questionário de qualidade do sono. Será realizado o exame de polissonografia para diagnosticar e ver a gravidade da apneia do sono. Para este exame o paciente deverá dormir uma noite toda no HC/FMUSP, sob completa monitorização. Durante este exame serão coletadas quatro amostras de saliva para dosagem de melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal que funciona na regulação do sono e como um sinalizador para o dia e a noite; os resultados desta avaliação serão utilizados na compreensão da relação e os efeitos da apneia nos ritmos circadianos. Cada amostra de cerca de 3ml (equivalente a 1 colher de sobremesa), será coletada no escuro, às 21:00, no começo da polissonografia, às 23:00, 01:00 e às 06:00h, ao final do exame. Estas amostras serão coletadas com a ajuda de um cotonete que será passado na boca do paciente, se o paciente acordar nesse momento deverá voltar a dormir imediatamente.

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

INSTITUTO DE PSICOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 425.091

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o reflexo pupilar a luz em um grupo de pacientes com neuropatia óptica glaucomatosa, e em um grupo de pacientes com distúrbio do sono (apneia obstrutiva do sono) e compará-los a indivíduos saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador avalia que não há riscos à saúde física e/ou psicológica devido aos procedimentos adotados. No entanto, a pesquisa demanda do paciente muitas horas de participação, incluindo uma noite dormida em instituição co-participante. Pareceu-nos que os pesquisadores precisariam reconsiderar os possíveis riscos envolvidos na participação na pesquisa.

Por outro lado, os benefícios apontados indicam que a utilização da pupilometria em glaucoma e apnéia do sono pode trazer novas perspectivas no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença glaucomatosa e na apnéia do sono.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa realizada no âmbito das análises e práticas biomédicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram dois TCLEs. Estão escritos em linguagem clara. O TCLE esclarece a totalidade da pesquisa aos participantes e os procedimentos adotados.

Foram incluídos os tempos estimados para a realização dos exames que compõem a coleta de dados. Quanto à avaliação de riscos, é esclarecido que "Durante o teste da pupilometria, é normal sentir um incômodo causado pela claridade. Este incômodo desaparecerá após alguns minutos do final do exame. Os testes não oferecem riscos à sua saúde. Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de continuar o acompanhamento médico. Se houver

intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será orientado a continuar seu seguimento no local de atendimento habitual. Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS."

São apresentadas as cartas de anuências necessárias (UNIFESP e Ambulatório do Sono/HC).

Recomendações:

Efetuar emenda ao projeto para a nomeação das instituições co-participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

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

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 425.091

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 15 de Outubro de 2013

Assinador por:
FRAULEIN VIDIGAL DE PAULA
(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

Anexo II: Aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP / Hospital São Paulo.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da função da melanopsina através da resposta pupilar à luz na neuropatia óptica e no distúrbio de sono.

Pesquisador: Gloria Liliana Duque Chica

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15172113.0.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 443.705

Data da Relatoria: 01/11/2013

Apresentação do Projeto:

Os dados empíricos do projeto serão coletados com 20 participantes com neuropatia óptica glaucomatosa, e em um grupo de 20 pacientes com distúrbio do sono. Serão aplicados diversos testes: Pupilometria, Tomografia de coerência óptica (OCT), Teste de campimetria (campo visual) e Teste de visão de cores e sensibilidade ao contraste. Além disso, será solicitado o preenchimento de uma ficha de avaliação clínica e um questionário de qualidade do sono. Será realizado o exame de polissonografia para diagnosticar e ver a gravidade da apneia do sono. Para este exame o paciente deverá dormir uma noite toda no HC/FMUSP, sob completa monitorização. Durante este exame serão coletadas quatro amostras de saliva para dosagem de melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal que funciona na regulação do sono e como um sinalizador para o dia e a noite; os resultados desta avaliação serão utilizados na compreensão da relação e os efeitos da apneia nos ritmos circadianos. Cada amostra de cerca de 3ml (equivalente a 1 colher de sobremesa), será coletada no escuro, às 21:00, no começo da polissonografia, às 23:00, 01:00 e às 06:00h, ao final do exame. Estas amostras serão coletadas com a ajuda de um cotonete que será passado na boca do paciente, se o paciente acordar nesse momento deverá voltar a dormir imediatamente.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 443.705

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o reflexo pupilar a luz em um grupo de pacientes com neuropatia óptica glaucomatosa, e em um grupo de pacientes com distúrbio do sono (apneia obstrutiva do sono) e compará-los a indivíduos saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador avalia que não há riscos à saúde física e/ou psicológica devido aos procedimentos adotados. No entanto, a pesquisa demanda do paciente muitas horas de participação, incluindo uma noite dormida em instituição co-participante. Pareceu-nos que os pesquisadores precisariam reconsiderar os possíveis riscos envolvidos na participação na pesquisa.

Por outro lado, os benefícios apontados indicam que a utilização da pupilometria em glaucoma e apnéia do sono pode trazer novas perspectivas no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença glaucomatosa e na apnéia do sono.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Protocolo de pesquisa já aprovado onde a UNIFESP participa como centro co-participante.

O protocolo esta aprovado pelo CEP do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram dois TCLEs. Estão escritos em linguagem clara. O TCLE esclarece a totalidade da pesquisa aos participantes e os procedimentos adotados.

Foram incluídos os tempos estimados para a realização dos exames que compõem a coleta de dados. Quanto à avaliação de riscos, é esclarecido que "Durante o teste da pupilometria, é normal sentir um incômodo causado pela claridade. Este incômodo desaparecerá após alguns minutos do final do exame. Os testes não oferecem riscos à sua saúde. Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de continuar o acompanhamento médico. Se houver

intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será orientado a continuar seu seguimento no local de atendimento habitual. Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS."

São apresentadas as cartas de anuências necessárias (UNIFESP e Ambulatório do Sono/HC).

Recomendações:

não se aplica

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 443.705

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendência adicionais.

A UNIFESP é co-participante no estudo já aprovado pelo CEP do Instituto de Psicologia da USP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

SAO PAULO, 01 de Novembro de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

Anexo III: Aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - HCFMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da função da melanopsina através da resposta pupilar à luz na neuropatia óptica e no distúrbio de sono.

Pesquisador: Gloria Liliana Duque Chica

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15172113.0.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 448.648

Data da Relatoria: 06/11/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo para avaliação dos efeitos da apneia nos ritmos circadianos em que 20 participantes com neuropatia óptica glaucomatosa e um grupo de 20 pacientes com distúrbio do sono serão submetidos aos testes: Pupilometria, Tomografia de coerência óptica (OCT), Teste de campimetria (campo visual) e Teste de visão de cores e análise de saliva.

sensibilidade ao contraste. Além disso, será solicitado o preenchimento de uma ficha de avaliação clínica e um questionário de qualidade do sono.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a função da melanopsina através da resposta pupilar à luz na neuropatia óptica e no distúrbio de sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é relevante, a metodologia está adequada e o TCLE está claro e completo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

OK

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 448.648

Recomendações:

OK

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 06 de Novembro de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo IV: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Controles e pacientes com GPAA).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**ESTUDO DA FUNÇÃO DA MELANOPSINA ATRAVÉS DA RESPOSTA PUPILAR À LUZ NA
NEUROPATIA ÓPTICA E NO DISTÚRBIO DE SONO**

Pesquisadores: Gloria Liliana Duque Chica, Dr^a Ana Laura de Araújo Moura,
Prof^a. Dr^a Dora Selma Fix Ventura.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar alterações da visão que podem ocorrer no Glaucoma e na Apneia Obstrutiva do Sono. O estudo baseado nos resultados dos exames, será realizado no Laboratório de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica no Departamento de Psicologia Experimental do IPUSP e no Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM. Os exames não são invasivos e não oferecem qualquer risco de dano físico e/ou psicológico ao participante. Caso decida aceitar o convite, Será realizada uma avaliação completa da sua visão numa consulta com médico(a) oftalmologista no Laboratório de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica no Departamento de Psicologia Experimental do IPUSP e posteriormente serão realizados os seguintes testes, durante um tempo aproximado de três horas:

Teste de visão de cores e sensibilidade ao contraste: Avaliam a capacidade de enxergar cores e permitem analisar a qualidade da visão em diferentes níveis de iluminação. Durante os testes você ficará sentado em frente ao monitor de um computador e deverá responder a posição de uma figura na tela, de acordo com o estímulo mostrado.

Teste de campimetria (campo visual): Permite avaliar e localizar a existência de defeitos de campo visual (toda a área de visão de um olho); através do exame, é possível descobrir possíveis falhas na visão periférica ou na visão central. Durante o teste pediremos que você posicione o queixo em um aparelho, mantendo a fixação no ponto indicado durante o exame e respondendo (pressionando um botão na caixa de resposta) a cada ponto de luz percebido.

Pupilometria: Tem como objetivo avaliar a resposta pupilar à luz. Serão apresentados flashes de luz, vermelhos e azuis, de intensidades fracas e fortes. Estes flashes já foram utilizados em estudos anteriores, em outros grupos de pacientes, e têm por finalidade estimular a resposta pupilar de formas diferentes. Para que esta resposta seja analisada, você usará um óculos de acrílico, com uma pequena câmera adaptada na parte superior. Esta câmera filmará todos os movimentos que a sua pupila realizar após a apresentação dos flashes de luz.

Antes do exame, será feita uma fotografia do seu olho, para medir o tamanho inicial da pupila. Após esta foto, pediremos que você permaneça com os olhos fechados por 10 minutos, no escuro, para que as células da sua retina fiquem mais sensíveis à luz. Em seguida daremos início ao exame. Pediremos que você posicione o queixo em um aparelho, no qual os flashes são apresentados e você receberá orientações sobre quando piscar e quando manter os olhos bem abertos, para que a gravação seja realizada pela câmera.

Tomografia de coerência óptica (OCT): É um exame que produz imagens da parte interior do olho, ou seja, da retina e do nervo óptico, através de uma câmera de alta resolução. Para a melhor realização do exame será necessário dilatar a pupila. O exame de OCT será realizada no Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, o tempo do exame é de aproximadamente 30 minutos.

Os exames não são invasivos e não oferecem qualquer risco de dano físico e/ou psicológico ao participante. Durante o teste da pupilometria, é normal sentir um incômodo causado pela claridade. Este incômodo desaparecerá após alguns minutos do final do exame. Este teste não oferece riscos à sua saúde.

Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de continuar o acompanhamento médico. Se houver intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será orientado a continuar seu seguimento no local de atendimento habitual. Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS.

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

Sendo voluntário neste estudo, você fica livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo e também para retirar sua participação a qualquer momento. A participação no estudo é totalmente voluntária. Em qualquer etapa da pesquisa, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo - CEPH-IPUSP, Av. Professor Mello Moraes, 1721 – Bloco G, 2º andar, sala 27– telefone: (11) 3091-4182– e-mail: ceph.ip@usp.br.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase da pesquisa. O benefício em participar do estudo é que através destes testes pode-se chegar à descoberta de alterações na visão antes que o problema de fato comece a prejudicar a visão do participante. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu discuti com a pesquisadora Gloria Duque sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e autorizo a utilização de meus resultados para esta pesquisa. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

São Paulo, de de .

Nome _____ CPF Nº _____
Documento de identidade Nº _____ Data de nascimento: ____/____/____
Endereço: _____ Bairro: _____ Cidade: _____
Estado: _____ CEP: _____ Telefones: _____ E-mail: _____

Assinatura do paciente ou responsável

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador
Gloria Liliana Duque-Chica
Endereço: Av. Prof. Mello Moraes 1721 – Bloco A – Sala D-9
05508 900 - São Paulo - SP
Fone: 11 3091- 4263 ou 30911914 - Fax :11 30914357
E-mail: gduque@usp.br

Anexo V: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pacientes com SAOS**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****ESTUDO DA FUNÇÃO DA MELANOPSINA ATRAVÉS DA RESPOSTA PUPILAR À LUZ NA
NEUROPATIA ÓPTICA E NO DISTÚRBIO DE SONO**

Pesquisadores: Gloria Liliana Duque Chica, Dr^a Ana Laura de Araújo Moura,
Dr. Michel Burihan Cahali, Prof^a. Dr^a Dora Selma Fix Ventura.

As desordens respiratórias do sono representam alterações contínuas do sono, que variam do ronco à síndrome apneia obstrutiva do sono (SAOS). Estas alterações do sono podem interferir nas atividades diárias dos indivíduos, gerando distúrbios de atenção, irritabilidade, sonolência, além de aumentar o risco de doenças cardíacas, pode também afetar os olhos devido ao seu sistema vascular ser muito sensível. Alterações como diminuição do oxigênio sanguíneo associados à parada da respiração, à apneia, reduz a espessura no nervo retinal, o que pode levar ao glaucoma, um distúrbio visual que pode conduzir a cegueira.

Este é um convite para você participar deste estudo, que tem como objetivo avaliar alterações da visão que podem ocorrer no Glaucoma e na Apneia Obstrutiva do Sono. O estudo baseado nos resultados dos exames, será realizado no Laboratório de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica no Departamento de Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo - IPUSP, no Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP e no Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

Caso decida aceitar o convite, você participará dos seguintes procedimentos: será preenchida uma ficha de avaliação clínica e um questionário de qualidade do sono.

Será realizado o exame de polissonografia para diagnosticar e ver a gravidade da apneia do sono. Para este exame o paciente deverá dormir uma noite toda no HC/FMUSP, sob completa monitorização.

Será realizada uma avaliação completa da sua visão numa consulta com médico(a) oftalmologista no Laboratório de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica no Departamento de Psicologia Experimental do IPUSP e posteriormente serão realizados os seguintes testes, durante um tempo aproximado de três horas.

Teste de visão de cores e sensibilidade ao contraste: Avaliam a capacidade de enxergar cores e permitem analisar a qualidade da visão em diferentes níveis de iluminação. Durante os testes você ficará sentado em frente ao monitor de um computador e deverá responder a posição de uma figura na tela, de acordo com o estímulo mostrado.

Teste de campimetria (campo visual): Permite avaliar e localizar a existência de defeitos de campo visual (toda a área de visão de um olho); através do exame, é possível descobrir possíveis falhas na visão periférica ou na visão central. Durante o teste pediremos que você posicione o

queixo em um aparelho, mantendo a fixação no ponto indicado durante o exame e respondendo (pressionando um botão na caixa de resposta) a cada ponto de luz percebido.

Pupilometria: Tem como objetivo avaliar a resposta pupilar à luz. Serão apresentados flashes de luz, vermelhos e azuis, de intensidades fracas e fortes. Estes flashes já foram utilizados em estudos anteriores, em outros grupos de pacientes, e têm por finalidade estimular a resposta pupilar de formas diferentes. Para que esta resposta seja analisada, você usará um óculos de acrílico, com uma pequena câmera adaptada na parte superior. Esta câmera filmará todos os movimentos que a sua pupila realizar após a apresentação dos flashes de luz.

Antes do exame, será feita uma fotografia do seu olho, para medir o tamanho inicial da pupila. Após esta foto, pediremos que você permaneça com os olhos fechados por 10 minutos, no escuro, para que as células da sua retina fiquem mais sensíveis à luz. Em seguida daremos início ao exame. Pediremos que você posicione o queixo em um aparelho, no qual os flashes são apresentados e você receberá orientações sobre quando piscar e quando manter os olhos bem abertos, para que a gravação seja realizada pela câmera.

Tomografia de coerência óptica (OCT): É um exame que produz imagens da parte interior do olho, ou seja, da retina e do nervo óptico, através de uma câmera de alta resolução. Para a melhor realização do exame será necessário dilatar a pupila. O exame de OCT será realizada no Serviço de Glaucoma do Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, o tempo do exame é de aproximadamente 30 minutos.

Os exames não são invasivos e não oferecem risco de dano físico e/ou psicológico ao participante. Durante o teste da pupilometria, é normal sentir um incômodo causado pela claridade. Este incômodo desaparecerá após alguns minutos do final do exame. Os testes não oferecem riscos à sua saúde.

Caso seja detectada qualquer alteração grave nos exames, será fornecido relatório detalhado e será dada orientação quanto à necessidade de continuar o acompanhamento médico. Se houver intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será orientado a continuar seu seguimento no local de atendimento habitual. Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS.

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

Sendo voluntário neste estudo, você fica livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo e também para retirar sua participação a qualquer momento. A participação no estudo é totalmente voluntária. Em qualquer etapa da pesquisa, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Os principais investigadores são: Dr. Michel Cahali que pode ser encontrado no endereço (secretaria do Otorrino, 6º andar do ICHC), telefone (11) 3088-0299, e a pesquisadora Gloria Duque que pode ser encontrada no endereço (Av. Prof. Mello Moraes 1721 – Bloco A – Sala D-9, IPUSP), telefone(s) 11 3091- 4263, E-mail: gduque@usp.br.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo - CEPH-IPUSP, Av. Professor Mello Moraes, 1721 – Bloco G, 2º andar, sala 27– telefone: (11) 3091-4182– e-mail: ceph.ip@usp.br.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase da pesquisa. O benefício em participar do estudo é que através destes testes pode-se chegar à descoberta de alterações na visão antes que o problema de fato comece a prejudicar a visão do participante. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu discuti com o Dr. Michel Cahali / Gloria Duque sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e autorizo a utilização de meus resultados para esta pesquisa. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

São Paulo, de de .

Nome _____ CPF Nº _____
 Documento de identidade Nº _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Endereço: _____ Bairro: _____ Cidade: _____
 Estado: _____ CEP: _____ Telefones: _____ E-mail: _____

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura de testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo VI: Dados demográficos do grupo Controle.

Sujeito	Código	Olho Testado	Idade (anos)	Sexo
1	C3 OD	OD	51.44	M
	C3 OE	OE		
2	C4 OE	OE	58.06	F
3	C5 OE	OE	57.77	M
4	C6 OD	OD	63.08	F
	C6 OE	OE		
5	C7 OD	OD	43.16	F
	C7 OE	OE		
6	C8 OD	OD	74.44	F
	C8 OE	OE		
7	C9 OD	OD	58.70	F
	C9 OE	OE		
9	C10 OD	OD	54.23	F
8	C13 OD	OD	54.87	F
	C13 OE	OE		
10	C14 OD	OD	46.52	F
	C14 OE	OE		
11	C15 OD	OD	55.02	F
	C15 OE	OE		
12	C16 OD	OD	45.49	M
	C16 OE	OE		
13	C17 OD	OD	47.00	F
	C17 OE	OE		
14	C18 OD	OD	39.15	F
	C18 OE	OE		
15	C19 OD	OD	55.91	M
	C19 OE	OE		
16	C20 OD	OD	58.18	F
	C20 OE	OE		
17	C22 OD	OD	46.16	F
	C22 OE	OE		
18	C23 OD	OD	57.75	F
	C23 OE	OE		
19	C24 OD	OD	66.81	F
	C24 OE	OE		
20	C25 OD	OD	47.47	M
	C25 OE	OE		
21	C26 OD	OD	54.22	F
	C26 OE	OE		
22	C27 OD	OD	52.49	M
	C27 OE	OE		
23	C28 OD	OD	65.19	M
	C28 OE	OE		
24	C29 OE	OE	65.72	F
25	C30 OD	OD	38.11	M
	C30 OE	OE		
OD: Olho direito; OE: Olho esquerdo; M: Masculino; F: Feminino.				

Anexo VII: Dados demográficos do grupo de pacientes com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.

Sujeito	Código	Olho Testado	Idade (anos)	Sexo	Severidade
1	G1 OE	OE	70.25	M	Avançado
2	G2 OD	OD	50.73	F	Leve
	G2 OE	OE			Leve
3	G3 OD	OD	70.77	M	Leve
	G3 OE	OE			Leve
4	G4 OD	OD	49.89	F	Leve
	G4 OE	OE			Leve
5	G5 OD	OD	68.88	F	Leve
	G5 OE	OE			Leve
6	G6 OD	OD	59.66	M	Avançado
	G6 OE	OE			Avançado
7	G8 OD	OD	73.05	F	Avançado
	G8 OE	OE			Avançado
8	G11 OD	OD	42.82	F	Leve
	G11 OE	OE			Leve
9	G12 OD	OD	65.34	M	Leve
	G12 OE	OE			Leve
10	G14 OD	OD	65.67	F	Leve
	G14 OE	OE			Leve
11	G15 OE	OE	42.42	F	Leve
12	G16 OE	OE	53.92	F	Moderado
	G16 OD	OD			Avançado
13	G17 OD	OD	50.69	M	Leve
	G17 OE	OE			Leve
14	G21 OD	OD	56.61	F	Avançado
	G21 OE	OE			Avançado
15	G22 OD	OD	71.39	M	Leve
	G22 OE	OE			Moderado
16	G24 OD	OD	75.62	M	Leve
	G24 OE	OE			Leve
17	G25 OD	OD	53.76	M	Moderado
	G25 OE	OE			Moderado
18	G26 OD	OD	58.29	M	Leve
	G26 OE	OE			Leve
19	G27 OD	OD	73.83	F	Leve
	G27 OE	OE			Leve
20	G28 OD	OD	69.29	M	Moderado
	G28 OE	OE			Avançado
21	G29 OE	OE	62.12	F	Leve
	G29 OD	OD			Moderado
22	G30 OE	OE	82.08	M	Moderado
	G30 OD	OD			Avançado
23	G31 OE	OE	62.67	F	Leve
	G31 OD	OD			Avançado
24	G32 OE	OE	71.50	F	Leve
	G32 OD	OD			Avançado
25	G33 OD	OD	65.88	F	Avançado

	G33 OE	OE			Avançado
26	G34 OE	OE	71.98	M	Leve
	G34 OD	OD			Moderado
27	G35 OE	OE	46.32	M	Leve
	G35 OD	OD			Moderado
28	G36 OD	OD	75.97	F	Moderado
29	G37 OD	OD	71.12	F	Moderado
	G37 OE	OE			Moderado
30	G38 OD	OD	78.08	F	Moderado
	G38 OE	OE			Moderado
31	G39 OD	OD	71.48	F	Moderado
	G39 OE	OE			Moderado
32	G40 OE	OE	74.89	M	Moderado
	G40 OD	OD			Avançado
33	G42 OD	OD	58.19	M	Leve
	G42 OE	OE			Leve
34	G43 OD	OD	64.58	F	Leve
	G43 OE	OE			Leve
35	G44 OD	OD	73.35	F	Leve
36	G45 OD	OD	79.38	M	Avançado
	G45 OE	OE			Avançado
37	G46 OD	OD	68.27	F	Moderado
38	G47 OD	OD	62.77	F	Leve
	G47 OE	OE			Moderado
39	G48 OE	OE	70.60	F	Leve
	G48 OD	OD			Avançado
40	G49 OD	OD	72.52	M	Moderado
41	G50 OD	OD	69.04	F	Moderado
	G50 OE	OE			Moderado
42	G53 OD	OD	58.99	M	Avançado
43	G54 OE	OE	74.87	F	Leve
	G54 OD	OD			Moderado
44	G56 OE	OE	84.43	F	Moderado
	G56 OD	OD			Avançado
45	G57 OD	OD	69.05	F	Leve
	G57 OE	OE			Leve

OD: Olho direito; **OE:** Olho esquerdo; **M:** Masculino; **F:** Feminino.

Anexo VIII: Dados demográficos do grupo de pacientes com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

Sujeito	Código	Olho Testado	Idade	Sexo	Severidade
1	C12 OD C12 OE	OD OE	61.88	F	Moderada
2	S5 OD S5 OE	OD OE	51.04	M	Moderada
3	S11 OD S11 OE	OD OE	56.78	F	Moderada
4	S12 OE	OE	46.45	M	Moderada
5	S13 OD S13 OE	OD OE	39.65	M	Moderada
6	S15 OE	OE	54.03	M	Moderada
7	S19 OD S19 OE	OD OE	54.92	M	Moderada
8	S20 OD S20 OE	OD OE	44.49	F	Moderada
9	S21 OD S21 OE	OD OE	60.86	F	Moderada
10	S29 OD S29 OE	OD OE	65.12	M	Moderada
11	S32 OD S32 OE	OD OE	55.86	M	Moderada
12	S33 OD S33 OE	OD OE	55.06	F	Moderada
13	S36 OD S36 OE	OD OE	55.11	M	Moderada
14	S4 OD S4 OE	OD OE	64.08	M	Grave
15	S7 OD S7 OE	OD OE	56.02	F	Grave
16	S9 OD S9 OE	OD OE	41.97	M	Grave
17	S10 OD S10 OE	OD OE	42.99	F	Grave
18	S16 OD S16 OE	OD OE	41.78	M	Grave
19	S22 OD	OD	43.77	F	Grave
20	S23 OD S23 OE	OD OE	55.87	F	Grave
21	S24 OE	OE	55.14	F	Grave
22	S25 OD	OD	36.96	M	Grave
23	S26 OD S26 OE	OD OE	46.62	F	Grave
24	S27 OD S27 OE	OD OE	47.99	F	Grave
25	S28 OD S28 OE	OD OE	65.78	F	Grave
26	S31 OE	OE	72.70	M	Grave
27	S34 OD	OD	45.26	M	Grave
28	S35 OD S35 OE	OD OE	63.90	F	Grave

OD: Olho direito; **OE:** Olho esquerdo; **M:** Masculino; **F:** Feminino.

Anexo IX: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

Nome: _____ Idade: _____

Data de nascimento: ____/____/____ CPF: _____ Data _____

Instruções: As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite. _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/ semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva_____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa Boa Ruim Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade

Um problema leve

Um problema razoável

Um grande problema

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não

Parceiro ou colega, mas em outro quarto

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama.....

Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva:

.....

Nenhuma no último mês..... Menos de 1 vez/semana.....

1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/semana.....