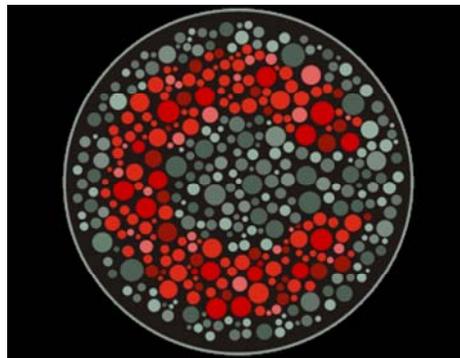




Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra

Mestrado em Ciências da Visão

Alterações Cromáticas no Edema Macular
Diabético em pacientes com Diabetes
Mellitus Tipo 2: Comparação com a
Espessura Retiniana



Ana Rita Branco Marques dos Santos

Coimbra

2009

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado em Ciências da Visão

Alterações Cromáticas no Edema Macular
Diabético em pacientes com Diabetes
Mellitus Tipo 2: Comparação com a
Espessura Retiniana

Ana Rita Branco Marques dos Santos

Coimbra

2009

Este trabalho foi realizado no Centro de Ensaaios Clínicos (CEC) da Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), em parceria com o Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI), sob a orientação do Professor Doutor Miguel Castelo Branco e a co-orientação do Professor Doutor José Guilherme da Cunha-Vaz.

A todos os que me ajudaram a concluir este trabalho, colaboradores da AIBILI e IBILI, vai o meu reconhecimento pela confiança, profissionalismo e boa disposição que demonstraram ao longo deste tempo.

Ao João e à minha mãe,
pelos momentos em que estive tão perto...
...mas tão longe.

RESUMO

A Retinopatia Diabética (RD) é uma patologia que afecta a microcirculação da retina e que pode levar à perda da visão. É a principal causa de cegueira legal na população activa dos países desenvolvidos (Klein, 1989; Williams, 2004; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2007).

Uma das alterações retinianas com maior impacto na qualidade de visão de um indivíduo diabético é o Edema Macular (EM) (Klein, 1989; Williams, 2004; DRCR Network, 2007). A sua detecção precoce é determinante para garantir o tratamento mais adequado com o objectivo de manter ou evitar a perda de função visual. Essa detecção deve ser feita através de métodos de avaliação objectivos e fiáveis pelo que é importante estabelecer os tipos de funções visuais afectadas e o grau de gravidade.

Alguns estudos demonstraram a existência de alterações da sensibilidade ao contraste cromático (Fong, 1999; Maár, 2001), ou seja, alterações da capacidade discriminativa das cores nos diabéticos. Os autores descreveram que essas alterações acontecem principalmente ao longo da linha de confusão cromática Tritan que diz respeito à via dos cones azuis (afereente da via cromática coniocelular azul-amarelo) e é responsável pela percepção de cores na gama dos azuis. Os mesmos autores sugerem que estas alterações cromáticas funcionais podem ocorrer antes de haver alterações estruturais significativas pelo que se torna importante tentar estabelecer uma relação entre a estrutura e a função na RD.

Se essa relação se confirmar, poderão ser usados métodos quantitativos de avaliação da sensibilidade cromática que permitam prever o aparecimento de alterações estruturais e assim estabelecer uma janela de intervenção na prevenção ou no tratamento mais precoce do EM.

Este trabalho tem portanto como objectivo analisar a existência ou não de alterações na sensibilidade cromática de pacientes diabéticos subdivididos em dois grupos. Um grupo de pacientes com EM não clinicamente significativo

(EMNCS) e um segundo grupo com EM clinicamente significativo (EMCS), segundo critérios ETDRS (ETDRS Group Report nº1, 1985). Ambos os grupos apresentam uma AV igual ou superior a 70 letras na tabela ETDRS pois um dos objectivos do estudo é tentar avaliar se existe diminuição da sensibilidade cromática que preceda um agravamento da AV.

Foram incluídos 57 olhos de 36 pacientes com Diabetes tipo 2, divididos num grupo com EMNCS (n=26), e outro com EMCS (n=31). Em todos os indivíduos incluídos foi determinada a melhor Acuidade Visual (AV) corrigida (BCVA) segundo ETDRS, avaliada a espessura retiniana por Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a visão cromática por Cambridge Colour Test (CCT).

Foi constituído um grupo de controlo (n=18), com olhos de indivíduos saudáveis, não diabéticos e sem patologias oculares, que realizou todos os procedimentos realizados pelos pacientes diabéticos.

Dos resultados obtidos destacam-se as alterações de visão cromática registadas nos grupos com EMNCS e EMCS em relação ao grupo de controlo. Foi observada uma diminuição acentuada da discriminação cromática principalmente para os eixos Tritan e Deutan, (correspondentes aos eixos preferenciais de contrastes cromáticos relativos a que respondem os cones azuis e verdes). Esta diminuição da sensibilidade cromática fez-se sentir mesmo em pacientes com EMNCS, mostrando uma correlação moderada com a espessura retiniana e com a AV, o que vai de encontro ao pressuposto que a visão cromática avaliada pelo CCT constitui um indicador independente do estado funcional neste tipo de pacientes.

INDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
2.1. RETINA.....	4
2.1.1 <i>Vascularização retiniana</i>	5
2.1.2 – <i>Cones, Bastonetes, Células Ganglionares e o circuito de modulação da retina neuronal.....</i>	7
2.2 RETINOPATIA DIABÉTICA	9
2.2.1 <i>Retinopatia Diabética Não Proliferativa.....</i>	11
2.2.2 <i>Edema Macular</i>	13
2.2.3 <i>Retinopatia Diabética Proliferativa</i>	14
2.2.4 <i>Factores de risco.....</i>	15
2.2.5 <i>Outros factores que podem estar associados à perda de visão na RD</i>	16
2.3 VISÃO CROMÁTICA.....	17
2.3.1 <i>Princípio da Univariância.....</i>	19
2.3.2 <i>Tricromaticidade.....</i>	19
2.3.3 <i>Processo de Oponência/Antagonismo de Cor</i>	20
2.3.4 <i>Fisiologia da visão cromática: o papel das células ganglionares</i>	22
2.3.5 <i>Espaços tridimensionais de cor.....</i>	23
2.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DO EDEMA MACULAR	26
2.4.1 <i>Refracção e Acuidade Visual</i>	27
2.4.2 <i>Tomografia de Coerência Óptica.....</i>	32
2.4.3 <i>Oftalmoscopia, Retinografia e Angiografia</i>	36
2.4.4 <i>Fluorofotometria do Vítreo.....</i>	39
2.4.5 <i>Testes de Visão Cromática</i>	41
3. MATERIAL E MÉTODOS	47

3.1 AMOSTRA	47
3.1.1. <i>Crítérios de Inclusão:</i>	47
3.2 TÉCNICAS DE EXAME.....	48
3.2.1 <i>Refracção e Acuidade Visual</i>	48
3.2.2. <i>Espessura Retiniana - OCT</i>	49
3.2.3. <i>Visão Cromática - CCT</i>	51
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4. RESULTADOS.....	55
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	55
4.1.1 <i>Caracterização Demográfica</i>	55
4.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS EM ANÁLISE: DIFERENÇAS ENTRE OLHOS COM EDEMA MACULAR (EMNCS E EMCS).....	56
4.2.1 <i>Acuidade visual: BCVA</i>	58
4.2.2 <i>Espessura retiniana: OCT</i>	59
4.2.3 <i>Visão cromática: CCT</i>	60
4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS OLHOS COM EDEMA MACULAR (EMNCS E EMCS): FACTORES DISCRIMINANTES E CORRELAÇÕES	61
4.3.1 <i>Exploração da relação entre os vários parâmetros e os 2 grupos de olhos em análise (EMNCS e EMCS).</i>	61
4.3.2 <i>Correlações entre os vários parâmetros.</i>	64
5. DISCUSSÃO	71
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	77
7. BIBLIOGRAFIA	79
8. ANEXOS	89
A – CLASSIFICAÇÃO DA RD	89

B – TABELA DE DADOS DA AMOSTRA EM ESTUDO.....	91
C – CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DA AMOSTRA.....	93
D – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VÁRIOS GRUPOS DO ESTUDO.....	94
E – ANÁLISE DAS DIFERENÇAS ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS.....	97
F – ANÁLISE DAS CORRELAÇÕES ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

- AF** – Angiografia Fluoresceínica
- AV** – Acuidade Visual
- BCVA**– “Best Corrected Visual Acuity”
- BHR** – Barreira Hemato-Retiniana
- CCT** – “Cambridge Colour Test”
- CGL** – Corpo Geniculado Lateral
- DM** – Diabetes Mellitus
- EM** – Edema Macular
- EMCS**– Edema Macular Clinicamente Significativo
- EMNCS** – Edema Macular não Clinicamente Significativo
- EPR** – Epitélio Pigmentado da Retina
- ETDRS**– “Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study”
- IRMA** – “Intraretinal Microvascular Abnormalities”
- OCT** – “Optical Coherence Tomography”
- NVD** – Neovascularização do Disco
- NVE** – “Neovascularization Elsewhere”
- NVI** – Neovascularização da Íris
- RD** – Retinopatia Diabética
- RDP** – Retinopatia Diabética Proliferativa
- RDNP** – Retinopatia Diabética Não Proliferativa

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença com cada vez maior incidência e prevalência nos países ocidentais. Factores como o tipo de hábitos alimentares e estilo de vida mais sedentário estão entre os principais causadores do aumento da prevalência. Tornou-se uma doença dos tempos modernos e principalmente dos países industrializados. (Williams, 2004)

A Retinopatia Diabética (RD) tornou-se na causa mais frequente de complicações em diabéticos e na principal causa de cegueira na população em idade produtiva nos países industrializados (Klein, 1989; Williams, 2004; DRCR Network, 2007). As consequências da Diabetes a nível oftalmológico dependem em grande parte da duração da doença, sendo que pacientes com Diabetes há mais de 30 anos têm uma maior probabilidade de cegar (Cunha-Vaz, 1992).

A presença de RD caracteriza-se por alterações progressivas na microvascularização da retina ao nível das paredes dos vasos e alteração da permeabilidade da barreira hemato-retiniana (BHR) interna (Cunha-Vaz, 1966; Williams, 2004) que levam à infiltração de líquido e ao desenvolvimento de edema da retina, principal causa de perda de visão (Klein, 1989; Williams, 2004; DRCR Network, 2007).

A detecção precoce do Edema Macular Diabético (EMD) e o seu tratamento adequado são essenciais para a prevenção de uma perda funcional visto ser uma situação que pode progredir com relativamente poucos sintomas (Williams, 2004). No entanto a sua detecção nem sempre é fácil apenas com a observação clínica, sendo necessários em regra exames como a Retinografia e a Angiografia Estereoscópicas. Por outro lado, o advento de outras técnicas como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) facilita actualmente essa tarefa. O OCT é uma técnica não invasiva que oferece em menos de 2 segundos uma

imagem das camadas da retina e permite a quantificação da espessura retiniana, seu aumento ou diminuição ou presença de líquido.

No entanto, todas estas técnicas detectam alterações estruturais já estabelecidas. Por isso, existe hoje cada vez mais a necessidade de desenvolver estratégias de avaliação funcional do sistema visual pois a função pode estar afectada antes de existirem alterações estruturais, podendo significar uma actuação mais precoce e um melhor prognóstico.

No caso da RD, o teste funcional habitualmente usado na observação oftalmológica é a determinação da Acuidade Visual (AV). Vários estudos associam-na à presença ou agravamento do Edema Macular (EM) (ETDRS Group, 1985; Browning, 2000; DRCR Network, 2007) e o tratamento deste associado a uma melhoria ou estabilização da mesma. Porém, não deixando de ser um parâmetro essencial em qualquer patologia oftalmológica, é dependente de inúmeros factores como o estado refractivo do olho ou a transparência dos meios ópticos. Por outro lado, o tipo de escalas de AV utilizadas comumente na prática clínica condiciona a interpretação estatística dos resultados. As correlações demonstradas entre AV e espessura retiniana (através do OCT) têm sido controversas (Otani, 1999; Goebel, 2002; Bandello, 2005; DRCR Network, 2007).

Na tentativa de encontrar um parâmetro funcional visual que detectasse precocemente alterações visuais antes do aparecimento do EM, vários estudos (Bresnick 1985; Greenstein 1990; Hardy, 1992; Maár 2000; Ong 2003) apontaram para a existência de uma correlação entre a visão cromática e a progressão da RD, especialmente ao nível do eixo Tritan, relativo à sensibilidade máxima dos cones azuis. Segundo Greenstein et al (Greenstein, 1990) a perda de sensibilidade na via dos cones S, correlaciona-se significativamente com o estágio da retinopatia e o grau de EM e segundo Hardy et al (Hardy, 1992) e Ong et al (Ong, 2003), a deterioração da visão cromática pode preceder às alterações da AV e da morfologia.

Contudo, a maioria dos testes de visão cromática não oferecem eficácia adequada para serem usados como rastreio e avaliação das alterações funcionais visuais, não sendo suficientemente reproduzíveis ou fiáveis (Silva et al, 2005).

Nessa perspectiva, o presente trabalho pretende testar uma estratégia computadorizada de teste da visão cromática – o Cambridge Colour Test (CCT) - onde os parâmetros – níveis de luminância, contraste e aleatoriedade dos eixos cromáticos, podem ser rigorosamente controlados ao longo do teste e de indivíduo para indivíduo. O objectivo é correlacionar estes resultados com a espessura retiniana e com a AV para avaliar se a medida de discriminação cromática é ou não tradutora do estado funcional da retina em doentes com RD.

Se assim for, poderemos usar métodos quantitativos de avaliação de sensibilidade cromática para prever o desenvolvimento de alterações estruturais e assim estabelecer uma janela de intervenção na prevenção ou no tratamento precoce do EM.

O trabalho encontra-se então dividido numa introdução onde será descrita a estrutura e função da retina e como estas são afectadas pela RD nos seus diferentes estádios. Serão depois abordadas as técnicas de diagnóstico mais utilizadas na detecção e seguimento desta doença, com especial ênfase nas que foram utilizadas neste trabalho, como o OCT e o CCT. Por fim apresentar-se-á a caracterização da amostra e os resultados obtidos seguidos da sua discussão. Apresentar-se-ão as conclusões e procurar-se-á sugerir novas pistas para trabalhos futuros na mesma área.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Retina

A retina é uma estrutura neurossensorial localizada na região posterior do globo ocular. Composta por 10 camadas diferentes de células, é constituída por tecido neurossensorial e Epitélio Pigmentado (EPR). A Retina Neurossensorial, mais interna, subdivide-se em 9 camadas, sendo elas: Membrana Limitante Interna, Camada das Fibras Nervosas, Camada das Células Ganglionares, Camada Plexiforme Interna, Camada Nuclear Interna, Camada Plexiforme Externa, Camada Nuclear Externa, Camada dos Fotorreceptores (cones e bastonetes) e Membrana Limitante Externa. A região adjacente é composta pelo Epitélio Pigmentado da Retina e representa a porção mais externa da retina.

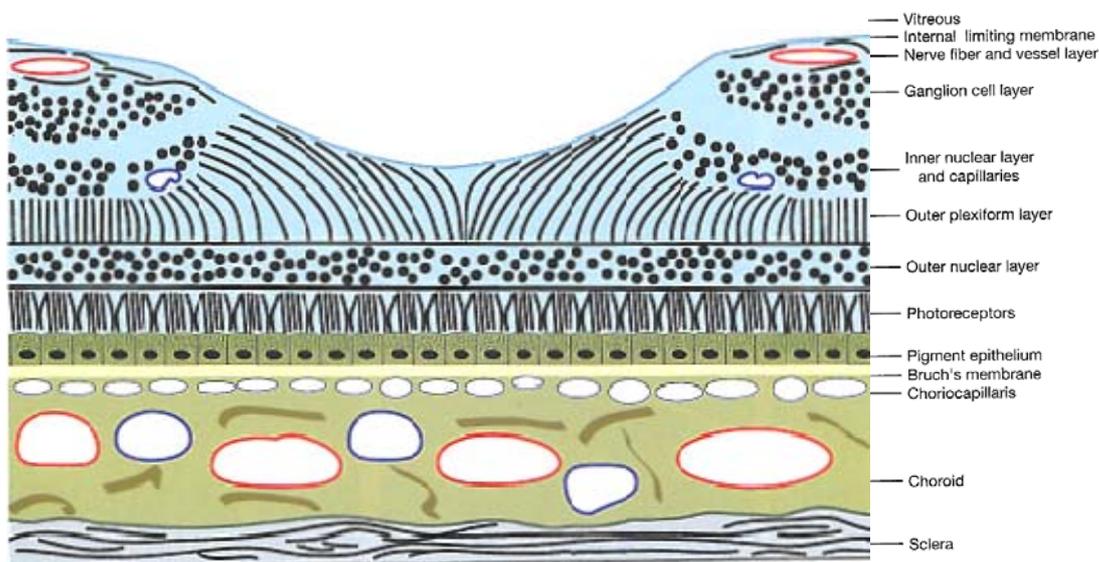


Figura 1: Esquema das Camadas Celulares da Retina (Fonte: Ryan, 2006)

Na retina neurossensorial existem inúmeras células com diferentes funções que são responsáveis pela transformação do sinal luminoso em impulsos nervosos e sua propagação. Esta transformação dá-se através de processos bioquímicos de transdução que levam a alterações da permeabilidade das membranas dos fotorreceptores e das células adjacentes, levando à condução deste sinal através das várias camadas retinianas, por sinapses entre as

células até chegar à camada de fibras nervosas e nervo óptico. O circuito vertical de transmissão da informação é constituído por Fotorreceptores, Células Bipolares e Ganglionares, existindo modulação lateral devida às Células Amácrinas (na retina interna) e Horizontais (na retina externa). A partir daqui, o sinal nervoso atravessa toda a via óptica até chegar ao Corpo Geniculado Lateral (CGL) e seguir, por fim até ao Córtex Visual onde é decodificado.

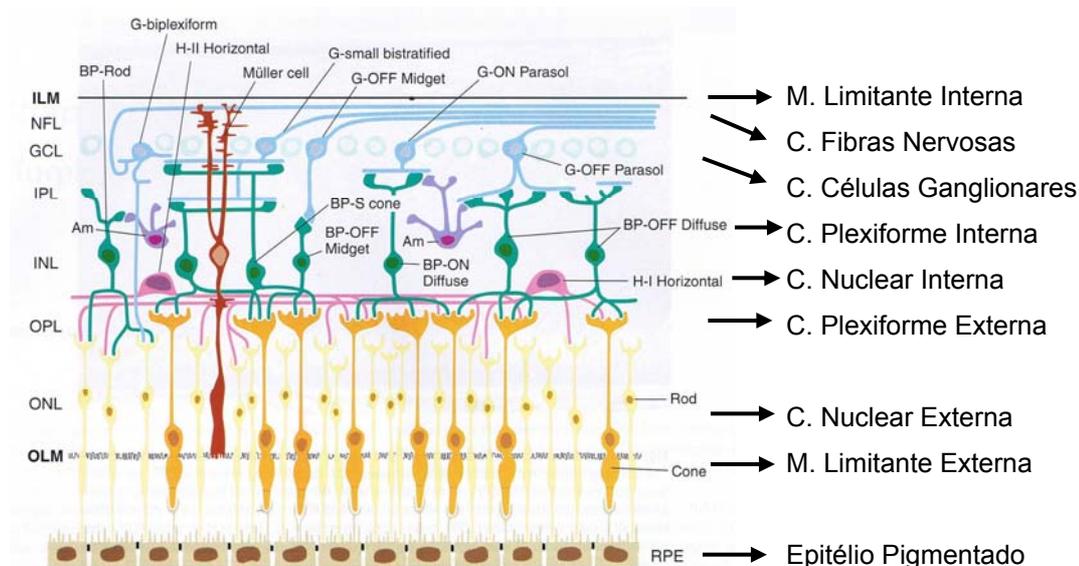


Figura 2: Estrutura celular da Retina (Fonte: Ryan, 2006)

2.1.1 Vascularização retiniana

As múltiplas camadas retinianas são nutridas através de diferentes redes vasculares com permeabilidade selectiva aos diferentes nutrientes e impermeabilidade a potenciais produtos tóxicos a que está sujeita. Esta permeabilidade selectiva é mediada pela presença de estruturas (“*tight-junctions*” ou junções aderentes) e fenómenos de transporte activo que fazem parte da Barreira Hemato-Retiniana da Retina (BHR) (Cunha-Vaz, 1966). Esta barreira está presente em duas localizações distintas da retina.

As camadas mais externas da retina, desde a Plexiforme Externa e Epitélio Pigmentado da Retina, são nutridas pela coróideia. A coróideia é uma estrutura vascularizada constituída por diversos vasos de diferentes calibres e através da qual passam diferentes nutrientes. À BHR entre a coróideia e a retina chama-

se BHR Externa e trata-se de uma estrutura de fulcral importância. Qualquer líquido ou subproduto da actividade celular que passe para a retina através desta barreira pode afectar a transmissão do impulso nervoso ao longo das camadas celulares e conseqüentemente pode originar perda de visão.

As camadas mais internas são nutridas pela artéria central da retina que é originária da artéria oftálmica e entra no olho pelo nervo óptico. A artéria central da retina divide-se em vários ramos que ocupam quase todo o pólo posterior do globo ocular. Aqui, é o endotélio do interior dos vasos retinianos o responsável pela permeabilidade selectiva destes através da existência dos complexos juncionais, de tipo *"tight-junctions"* (junções aderentes) entre as células que o compõem e cuja função é, novamente, a de mediar selectivamente a permeabilidade a diferentes moléculas através das células endoteliais num processo de transporte que pode ser activo ou passivo. O endotélio representa a BHR Interna do olho (Shakib e Cunha-Vaz, 1966). Qualquer lesão ou alteração endotelial pode levar a extravasamento de líquido, EM, hemorragias retinianas, oclusão capilar, isquémia e conseqüente neovascularização.

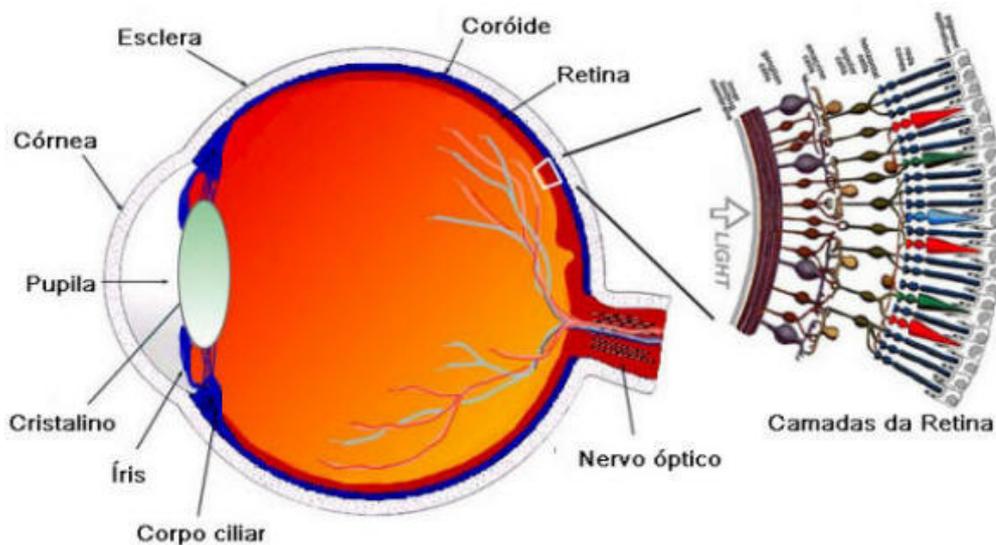


Figura 3: Localização da Retina (Fonte: webvision.med.utah.edu)

2.1.2 – Cones, Bastonetes, Células Ganglionares e o circuito de modulação da retina neuronal

As primeiras células que recebem a informação luminosa são os cones e os bastonetes. Os bastonetes existem em muito maior número que os cones – 100 milhões de bastonetes para 5 milhões de cones (Ryan, 2006) – e estão sobretudo distribuídos por toda a retina periférica. São responsáveis pela visão escotópica e pela percepção de movimento. Contêm um pigmento fotossensível nos seus segmentos externos – rodopsina – responsável pela visão nocturna. Cada bastonete realiza sinapses com várias células bipolares mas nunca directamente com as células ganglionares. O impulso nervoso segue das células bipolares para as células amácrinas A II (no caso da visão nocturna) ou directamente para as células ganglionares (no caso da visão diurna) em que a conectividade é mediada por células bipolares-cone.

As células ganglionares com árvore dendrítica maior são denominadas por células ganglionares M projectando-se nas camadas Magnocelulares do CGL. Caracterizam-se por uma maior rapidez de condução do impulso nervoso e para além de predominarem na visão nocturna (para si convergindo preferencialmente os sinais dos bastonetes), também participam na visão diurna, embora não na visão cromática pois recebem aferências mistas de cones. (MacKay, 1999; Lee, 1994)

Os cones predominam na retina central, mais propriamente da região macular. Nesta região, em particular na fóvea, não existem bastonetes e os cones estão na sua densidade máxima. À medida que nos afastamos da foveola, a concentração de cones reduz-se significativamente, ao mesmo tempo que aumenta a concentração de bastonetes. Desta forma, segundo Osterberg (Osterberg, 1935), a partir de 10° da foveola a concentração de cones é mínima (Figura nº4), enquanto que num anel entre 10 a 20° da fóvea a densidade de bastonetes é máxima voltando depois a decair.

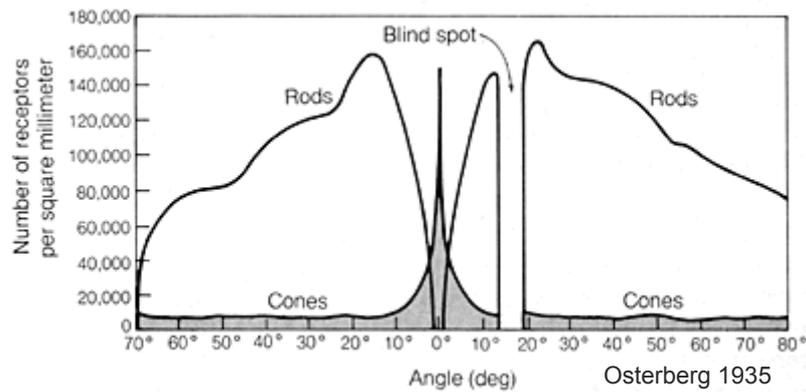


Figura 4: Distribuição dos fotorreceptores na retina, segundo Osterberg, 1935.

(Fonte: cortesia IBILI)

Os cones são responsáveis pela visão fotópica e pela visão cromática. Cada cone na fóvea, está ligado a uma célula bipolar e esta directamente a uma célula ganglionar numa relação de 1:1. As células ganglionares sensíveis à cor que recebem aferências selectivas dos cones designam-se por células ganglionares P. Estas participam em menor grau que as M na visão nocturna. A sua árvore dendrítica é menor que a das células ganglionares M e por isso são também designadas de “células ganglionares anãs”. São responsáveis pela condução da informação cromática ao CGL e projectam-se nas camadas Parvocelulares deste. Produzem respostas sustentadas (tónicas) e a sua actividade depende muito da composição espectral do estímulo luminoso pelo que são responsáveis pela transmissão da informação cromática ao córtex cerebral. Estão portanto localizadas quase preferencialmente na fóvea (MacKay, 1999).

Ao contrário dos bastonetes, existem três tipos de cones diferenciados pelo tipo de pigmento fotossensível que possuem nos seus segmentos externos. Designam-se por cones vermelhos, verdes e azuis e são sensíveis a diferentes comprimentos de onda, 561nm, 530nm e 430nm, respectivamente (Ryan, 2006). Falaremos desta sensibilidade diferenciada mais à frente, quando abordarmos a visão cromática.

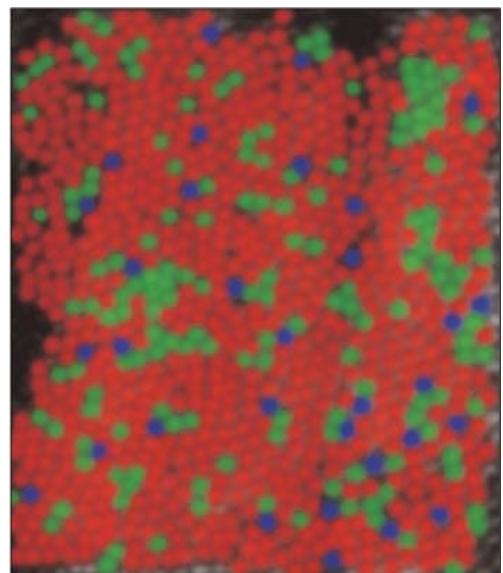


Figura 5: Mosaico dos Fotorreceptores

(Fonte: Ryan, 2006)

2.2 Retinopatia Diabética

A RD define-se por uma microangiopatia que se faz acompanhar por um conjunto de alterações que se manifestam no fundo ocular. Geralmente, essas manifestações mantêm-se assintomáticas por um longo período até que se traduzam em perdas visuais, frequentemente por EM.

São inúmeros os mecanismos que se pensa estarem envolvidos no aparecimento e desenvolvimento da RD. A hiperglicémia é um factor chave entre outros tais como: uma relativa hipercoagulabilidade, excessiva glicosilação de proteínas e uma conversão enzimática da glicose em excesso pela aldose redutase, em sorbitol (Di Mário, 2001; DCCTResearch Group, 1995).

Para além de estudos bioquímicos, outros estudos têm sido realizados acerca da RD e sua evolução numa tentativa de encontrar indicadores de progressão da doença (Fong, 1999; Lobo, 2000; Cunha-Vaz, 2005; Nunes, 2006) ou novas técnicas de diagnóstico e novos exames que detectem precocemente o aparecimento e a evolução da patologia (Lobo, 1999; Maár, 2001; Feitosa-Santana, 2005).

Com o objectivo de saber quais os factores mais importantes nessa evolução e novas abordagens terapêuticas, destacam-se estudos como o ETDRS - Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study. Este estudo americano em grande escala (3711 pacientes incluídos), multicêntrico, randomizado, começou em 1979 e terminou em 1985. Procurou avaliar os efeitos da fotocoagulação por laser árgon e da terapêutica com aspirina no tratamento de pacientes com RD não proliferativa ou estádios precoces de proliferação. Este estudo utilizou novos métodos de avaliação da condição oftalmológica dos doentes, tais como a avaliação da AV com uso de optótipos específicos (Ferris, 1982) e métodos de classificação de retinografias e angiografias. Foram criados padrões de classificação dos vários estádios da doença e desde que esta classificação foi publicada (ETDRS group, Report nº10, 1991; ETDRS group, Report nº11,

1991; Ferris, 1993) passou a ser a mais utilizada na descrição dos vários estádios da RD.

É uma classificação adaptada de uma modificação da classificação de Airlie–House (1981) e baseia-se em retinografias estereoscópicas nos 7 campos de diagnóstico (Anexo A - Fig. 39). A RD é classificada em níveis sucessivos de agravamento das lesões em cada olho, e o grau de gravidade determinado numa escala final de 12 graus (Anexo A – Tabelas 6 e 7).

É a classificação “gold standard” em ensaios clínicos mas que na prática clínica diária é de difícil utilização devido ao grande número de graus de gravidade, nomenclatura variável e a comparação com fotografias modelo nem sempre ser prática. Em 2002, o “Global Diabetic Retinopathy Group” propôs uma classificação mais simplificada (Wilkinson et al, 2003) que divide a retinopatia em 2 estádios. Um estágio mais precoce que se designa por Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) e um outro mais avançado designado Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). O primeiro estágio é ainda subdividido em três fases: RDNP ligeira, moderada e grave (Anexo A – Tabela 8).

Outros autores, nomeadamente Cunha-Vaz (Cunha-Vaz, 1992), definem ainda 2 estádios intermédios, um de Pré-Retinopatia antes de haver alterações no exame oftalmoscópico e outro de RD Pré-Proliferativa, antes de passar para o estágio de RDP, ou seja, antes do aparecimento de neovascularização retiniana. Utilizando esta classificação, o estágio de **Pré-Retinopatia** caracteriza-se, resumidamente pela ausência de lesões ao exame oftalmoscópico sendo apenas detectadas algumas alterações funcionais como a diminuição da sensibilidade ao contraste e a visão noturna, (Faria de Abreu et al, 1998; Barber et al, 2003) e histológicas, principalmente ao nível celular dos vasos retinianos. Alterações como proliferação endotelial, tumefacção celular, degenerescência vascular no lado arterial da circulação retiniana, mudanças nos perócitos são alguns dos aspectos que melhor caracterizam esta fase. O aparecimento de microaneurismas, dilatações em forma de saco

localizadas nas paredes dos pequenos vasos da retina, é outro sinal muito importante que denuncia o desenvolvimento de RD e parece estar associado à proliferação endotelial. Com a progressão do sofrimento celular ocorre morte celular e posterior oclusão capilar sendo esta geralmente irreversível e tendo como consequência final a degenerescência nervosa e atrofia. A oclusão capilar em áreas extensas é um “sinal de passagem iminente” da doença para outro estágio, o estágio de RD **Não Proliferativa** (Cunha-Vaz, 1992).

2.2.1 Retinopatia Diabética Não Proliferativa

Este estágio é atingido quando se observam lesões não proliferativas no fundo ocular ao exame oftalmoscópico. Embora ligeiras, revelam as alterações precoces da BHR com hiperpermeabilidade capilar características da doença podendo ser:

- Microaneurismas já descritos acima, e que são dos primeiros sinais oftalmoscópicos de RD;
- Hemorragias intra-retinianas: em forma de pequenos pontos de cor avermelhada, causadas por ruptura dos capilares retinianos e que se localizam nas camadas mais profundas da retina;
- Hemorragias em chama de vela: hemorragias que ocorrem na camada de fibras nervosas;
- Exsudados duros: são acumulações de lipoproteínas nas camadas profundas da retina e podem surgir isoladamente ou agrupados em zonas extensas e confluentes ou formando anéis circinados;
- Edema macular: Esta complicação é a principal responsável pela baixa de visão resultante da RD (Williams, 2004) e consiste na acumulação de fluido na retina, com aumento da espessura macular.

Falando da classificação ETDRS, existe um grau de **RDNP ligeira**, que se traduz pela presença dos achados anteriormente descritos no fundo ocular. Na **RDNP moderada**, existe um aumento do número dessas lesões (microaneurismas, hemorragias e exsudados duros) e evidência da oclusão capilar pelo aparecimento de manchas algodonoas - manchas esbranquiçadas com localização profunda retiniana e que resultam da obstrução arteriolar -

dilatações venosas e anomalias microvasculares intraretinianas designadas por IRMA (Intraretinal Microvascular Abnormalities).

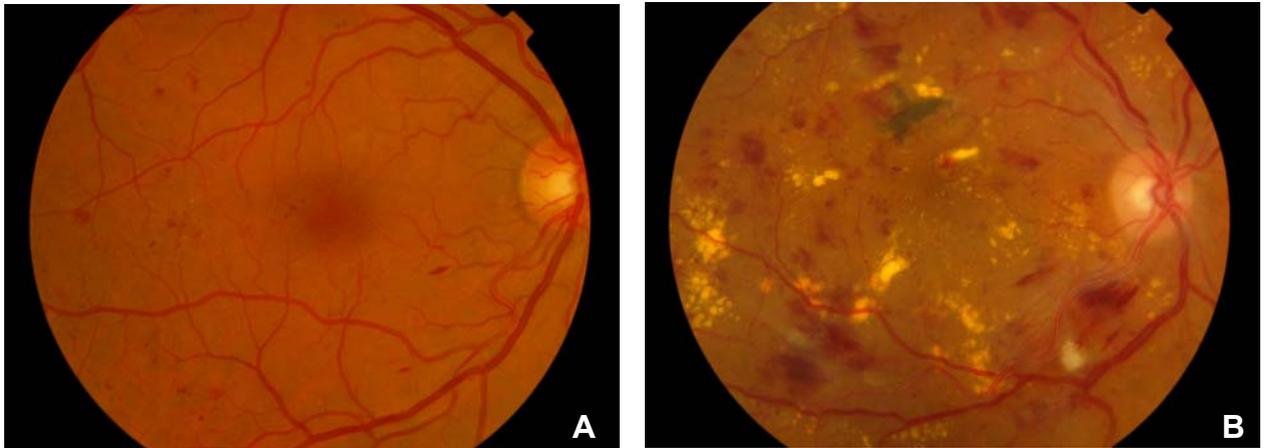


Figura 6: Retinografias Maculares. **A** – RDNP Ligeira; **B** – RDNP moderada (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

Estas últimas são muitas vezes confundidas com neovasos mas são distinguidas destes pela ausência de derrame na angiografia fluoresceínica (AF) e porque crescem num plano horizontal, não se projectando para o vítreo como os neovasos. Por último, a **RDNP grave** traduz-se por um agravamento dos sinais anteriormente descritos, especialmente no que toca à oclusão capilar, com um alargamento visível da Zona Avascular Foveal (FAZ).

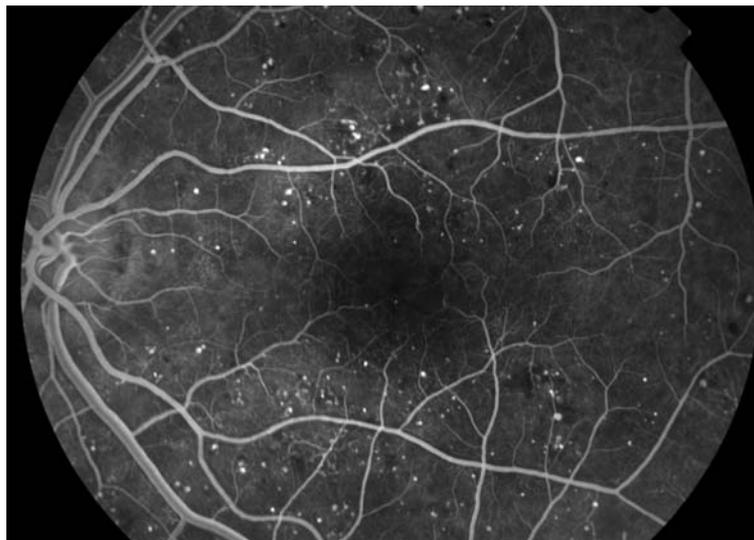


Figura 7: AF de um paciente diabético com RDNP moderada. Pode ver-se um alargamento da FAZ, a presença de microaneurismas e hemorragias. (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

A observação de certo número destes achados, nomeadamente 5 ou mais manchas algodinosas, dilatações venosas em forma de “rosário”, hemorragias nos 4 quadrantes do pólo posterior, IRMAS num quadrante e áreas muito extensas de oclusão capilar, são indicadores de uma progressão rápida para RD Proliferativa (50% de risco num ano) (Vadner, 2003).

2.2.2 Edema Macular

O EM consiste no espessamento da região macular associado a uma acumulação de fluído devida a alterações da BHR. Os capilares deixam extravasar fluidos e solutos para os tecidos retinianos circundantes, que se acumulam na zona macular e que ameaçam a função desta (Cunha-Vaz, 1992). É uma situação muito comum na RD, podendo o edema ser focal ou difuso, e que pode ser reversível.

Segundo ETDRS, (ETDRS group, Report nº1, 1985), um olho é classificado como tendo EM, através da observação biomicroscópica ou retinografia estereoscópica, quando existe espessamento retiniano dentro, ou até uma área de 1 disco papilar de diâmetro do centro da mácula ou existência de exsudados duros nessa região. O **Edema Macular** passa a ser considerado **Clinicamente Significativo** (EMCS) quando uma das seguintes características se verifica:

- Espessamento da retina atingindo a mácula, numa área com 500µm de diâmetro centrada na fóvea;
- Presença de exsudação dentro dos 500µm de diâmetro centrados na fóvea, quando associada à presença de espessamento da retina adjacente;
- Espessamento da retina numa área igual ou superior a 1 disco papilar e localizado a menos de 1 disco papilar de distância do centro da fóvea.

(ETDRS Group, Report nº 1, 1985).

O **Edema Macular** caracteriza-se como **Não Clinicamente Significativo** (EMNCS) quando a retina apresenta áreas limitadas de aumento de espessura ou exsudados duros e sem nenhuma das características de EMCS se verificam. (ETDRS Group, Report nº 1, 1985).

2.2.3 Retinopatia Diabética Proliferativa

É a manifestação mais grave da RD. O agravamento das zonas de oclusão capilar levam a uma diminuição da oxigenação retiniana e alterações graves da BHR levam à libertação de agentes angiogénicos. Pensa-se que estes dois factores são os que mais contribuem para o desenvolvimento de neovascularização.

A oclusão capilar origina uma perfusão deficiente o que leva à formação de zonas de isquémia retiniana. As necessidades de oxigenação retiniana e as alterações da BHR induzem a libertação de factores promotores da angiogénese com desenvolvimento de neovascularização.

Distinguem-se duas formas de neovascularização retiniana: **Neovascularização do Disco** (NVD), e Neovascularização em algum local da retina, designada por “**Neovascularization Elsewhere**” (NVE, em inglês). A NVE desenvolve-se em qualquer parte do fundo ocular mas especialmente nas áreas de transição entre a retina perfundida e não perfundida.

A NVD desenvolve-se na área do disco óptico ou dentro de uma área de 1 disco de diâmetro. São pequenos vasos de calibre capilar, inicialmente, que crescem entre a membrana limitante interna e a hialóide à qual podem aderir com tracções vítreas. (Fig.8)

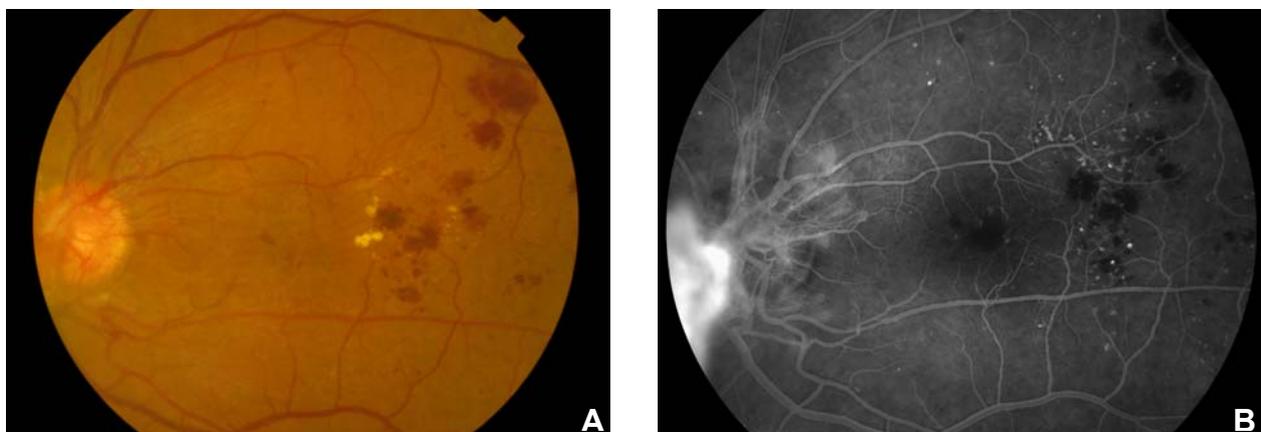


Figura 8: Exemplo de NVD. **A** – Retinografia onde se podem ver os neovasos na papila e microaneurismas, exsudados e hemorragias temporais à mácula. **B** – AF que mostra o derrame de fluoresceína característico dos neovasos. (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

À volta dos neovasos pode desenvolver-se tecido fibroso e a tracção exercida por estes complexos pode originar descolamentos traccionais de retina. Por sua vez, a tracção do vítreo sobre os neovasos pode provocar hemorragias repetidas na cavidade vítrea que, quando abundantes, podem levar a perdas graves de visão. Esta situação é designada por hemovítreo.

Um outro tipo de neovascularização também presente na RDP é a Neovascularização da Íris (NVI) e que pode originar glaucoma neovascular se envolver o ângulo iridocorneano. É uma situação grave e potencialmente dolorosa que origina também diminuição da visão.

Todas estas complicações da RDP aqui descritas constituem um grupo de características de alto risco de perdas graves de visão. (ETDRS Group, Report nº 12, 1991)

2.2.4 Factores de risco

A idade e a duração da DM são factores de risco para o desenvolvimento da RD (Vander, 2003). A duração da doença continua a ser um factor de risco primordial. Segundo Williams (Williams, 2003) praticamente todos os doentes com Diabetes tipo I terão algum grau de RD 15 a 20 anos após o diagnóstico e mais de 60% dos doentes com Diabetes Tipo II terão também evidências da doença durante o mesmo período. Segundo Vander (Vander, 2003), em doentes com Diabetes Tipo 1, não existe risco de retinopatia nos primeiros 5 anos após o diagnóstico da doença, existe algum grau de RD em cerca de 50% dos casos após 10 anos de diagnóstico e após 15 anos, 95% dos doentes apresentam RD.

Segundo o mesmo autor, no caso da Diabetes Tipo 2, esta distribuição é semelhante, mesmo sabendo que neste grupo de doentes existem casos que se mantêm assintomáticos durante anos antes do diagnóstico e que por isso apresentam RD nessa altura.

Assim sendo, é necessário ter em atenção que a RD pode progredir irreversivelmente com poucos sintomas visuais, o que torna de extrema importância a observação e o rastreio precoces de pacientes diabéticos na área da Oftalmologia. Segundo um estudo do Reino Unido, (Bachmann citado por Williams, 2004) o rastreio e tratamento precoces podem prevenir aproximadamente três quartos dos casos de cegueira.

Também é verdade que, apesar dos métodos de rastreio e do controlo metabólico da Diabetes, a RD pode progredir, e se atingir um determinado estágio designado por “retinopathic momentum” pelo estudo DDCT - Diabetes Control and Complications Trial, (DDCT Group study citado por Williams, 2004), os seus efeitos poderão ser irreversíveis. Mais uma vez se reforça a necessidade de uma detecção e monitorização precoces.

2.2.5 Outros factores que podem estar associados à perda de visão na RD

Recentemente têm surgido alguns trabalhos que sugerem que a RD não é apenas caracterizada por alterações da permeabilidade vascular da retina devido à perda de função da BHR e que causam EM. Estudos como Lieth et al (Lieth 2000), referem que poderão existir alterações funcionais detectáveis antes do desenvolvimento da patologia vascular, sugerindo que estas alterações da função possam ser provocadas pelo efeito da Diabetes na retina neuronal e não secundários à microangiopatia.

No estudo de Barber et al (Barber 2003), os eventos neuronais descritos como importantes na RD são um aumento da apoptose celular de células neuronais, uma diminuição da espessura da camada das células ganglionares com perda dos corpos celulares destas células, reactividade celular da microglia – indicador importante de sofrimento do sistema nervoso central, anomalias nos neurofilamentos e excitotoxicidade – um processo neurodegenerativo por aumento da concentração do glutamato, e que está presente em situações como isquémia, trauma e doenças neurodegenerativas.

Todos estes fenómenos parecem estar relacionados com a retinopatia na Diabetes. Hotta et al (Hotta, 1997), Barber et al (Barber, 1998) e Greenstein et al (Greenstein, 2000), sugerem a existência de uma perda funcional/neuronal precoce que precede a perda estrutural/vascular. Exames como a Electrofisiologia (Greenstein, 2000), a sensibilidade ao contraste e outros testes psicofísicos (Midená, 1991), podem revelar-se bastante úteis na detecção precoce de uma possível perda funcional.

2.3 Visão Cromática

A visão cromática humana pode definir-se como a capacidade para discriminar diferenças de contraste cromático (crominância) entre estímulos visual, independentemente da sua luminância efectiva (De Valois, 2000).

Desde o século XVIII que se tenta explicar a base biológica da capacidade de discriminação cromática humana. Young (1802) demonstrou que a capacidade de comparação cromática do Homem sugeria a existência de três sensores básicos, ou seja a visão de cor humana é “tridimensional”. Os seus modelos propunham que o processamento da informação visual cromática era assegurada por 3 canais/sensores independentes. Helmholtz (1867) veio fortalecer estas afirmações ao sugerir a existência de 3 receptores diferentes que apesar de a absorção espectral se sobreporem, teriam picos de absorção máxima distintos e identificados como verde, vermelho e azul (Figura nº 9).

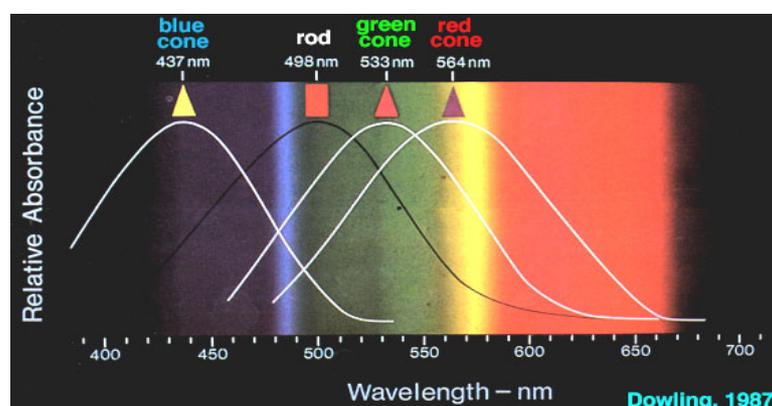


Figura 9: Picos de absorção máxima para os três tipos de cones retinianos (Fonte: cortesia do IBILI)

Actualmente pensa-se que as teorias de Young e Helmholtz explicam vários dos fenómenos perceptuais associados à cor. Existem realmente três tipos distintos de cones na retina humana, com diferentes picos de sensibilidade espectral. Isto significa que cada tipo de cone tem a sua máxima eficiência de resposta num determinado comprimento de onda. Por isso mesmo, são também designados por cones L (*Long-wavelength sensitive*), com a sua máxima sensibilidade ao vermelho, M (*Medium-wavelength sensitive*), com sensibilidade máxima na região dos verdes e S (*Short-wavelength sensitive*) com máxima sensibilidade ao azul.

Os cones S existem em menor quantidade que os M e L (apenas 6-7% da população total de cones) mas há uma grande variabilidade inter-indivíduo em relação às suas concentrações. A proporção de distribuição dos cones é de 10 cones L para 5 cones M para 1 cone S (Verdon, 2002). A distribuição destes três tipos de cones na fóvea também não é uniforme. Os cones S estão completamente ausentes dos 100µm centrados à foveola, e a sua maior concentração é num raio de 1º da mesma. Nos 100 µm centrados à foveola é onde se regista uma grande concentração dos cones tipo L e M (De Valois, 2000 e Verdon, 2002). Aponta-se como provável razão para o maior número de cones L e M no centro um melhor desempenho na AV e noutras funções visuais, e a escassez de cones S explica a baixa sensibilidade absoluta desta via comparada com as outras duas, podendo dizer-se que a maior parte do processamento da cor baseia-se nos sinais dos cones L e M (Verdon, 2002 e Mackay, 1999).

A distinção das diferentes cores dependerá portanto da resposta combinada dos vários cones existentes na retina aos diferentes comprimentos de onda da luz que os seus pigmentos absorvem. Por sua vez, qualquer feixe monocromático (composto apenas por um comprimento de onda) pode ser obtido por uma mistura de 3 cores primárias.

2.3.1 Princípio da Univariância

Cada cone obedece ao “Princípio da Univariância” (Mollon, 2000). Este princípio descreve que “apesar do estímulo luminoso para cada cone poder variar em duas dimensões – radiância e comprimento de onda, o *output* final traduz-se apenas no grau de hiperpolarização da célula.”

Isto significa que apesar do comprimento de onda variar, de existir uma variabilidade na probabilidade de um determinado fóton ser absorvido por um determinado cone devido à sensibilidade deste, a partir do momento em que esse fóton é absorvido, toda a informação acerca do seu comprimento de onda ou frequência se perde. Sendo assim, muitas vezes se diz que um cone individual ou uma classe de cones é “cego às cores” e que a percepção destas depende da comparação dos *outputs* dos cones nas vias pós-fotorreceptorais (Verdon, 2002).

O comprimento de onda que caracteriza um determinado feixe de luz apenas faz variar a probabilidade dos fótons que o compõem estimularem um determinado fotopigmento característico dos cones L, M ou S. As curvas de sensibilidade espectral mostram isso mesmo: em que comprimentos de onda é que cada tipo de cones tem maior probabilidade de reagir.

2.3.2 Tricromaticidade

Sendo assim, para se realizar uma análise de cor, o sistema visual deve comparar as proporções de comprimentos de onda e radiância que estão a ser capturados nas diferentes classes de cones e não apenas numa. Segundo a teoria acima referida, designada por “Teoria Tricromática de Young-Helmholtz”, os três tipos de receptores (cones) diferentes e independentes, combinam-se de forma linear na percepção da cor. Segundo Verdon, (Verdon, 2002) cada cor produz um padrão de excitação único dos três tipos de cones o que resulta na experiência perceptiva dessa cor.

Por esse motivo percebe-se que a tricromaticidade não é apenas dependente dos três tipos de fotopigmentos presentes nos três tipos de cones mas também de outras conexões neuronais presentes na retina e nas vias visuais centrais.

O processamento da visão de cor é iniciado ao nível da retina com a resposta univariante dos vários tipos de cones a um estímulo luminoso de determinada cor que contém vários comprimentos de onda. Existem depois células ganglionares e bipolares que recombina a informação dos tipos específicos de cones que pertencem a uma zona mínima da retina que foi estimulada (campo receptor destes neurónios). O campo receptor tem uma organização centro-periferia, com o centro a responder a influxos de um tipo predominante de cones e a zona periférica a outro tipo. Este género de organização torna o centro e a periferia antagonistas e inibitórios, o que produz um fenómeno de reforço de contraste cromático nas células ganglionares receptoras (Mackay, 1999, Verdon, 2002).

2.3.3 Processo de Oponência/Antagonismo de Cor

O mecanismo de oponência de cor/antagonismo (já intuído na teoria cromática das cores complementares de Hering) reflecte o facto de o sistema visual humano interpretar a informação cromática através do processamento de sinais cromáticos complementares ou antagónicos.

A teoria de oponência de cor sugere a existência de pares de canais oponentes na discriminação de contraste e percepção do brilho e da cor: canal verde-vermelho (parvocelular), azul-amarelo (coniocelular) e preto-branco (de luminância). O canal preto-branco é um canal acromático que detecta apenas variações de luz claro-escuro ou, por outras palavras, variações de luminância.

Segundo esta teoria, cada canal de cor é excitado por *inputs* de 1 classe de cones e é inibido por *inputs* de outra classe de cones. Achados fisiológicos apoiam esta teoria pela existência de células espectralmente oponentes na via parvocelular do CGL e que seguem para as terminações dessas vias no córtex visual primário. Este processo de oponência de cor resulta numa maior definição da sensibilidade espectral

Pode dizer-se que as teorias da tricromaticidade e da oponência se complementam na compreensão do fenómeno da visão das cores. Se ao nível da retina a resposta a um estímulo luminoso é máxima para um tipo de cone, dependendo do comprimento de onda, os mecanismos responsáveis pelo processo de oponência recombinaem sinais dos três tipos de cones e são processados a um nível de complexidade superior procurando assegurar uma sensibilidade cromática máxima.

A informação dos cones é transmitida às células bipolares, que se pensa serem as primeiras cujas propriedades de resposta reflectem o mecanismo de oponência de cor. Esta informação é passada às células ganglionares que se dividem em 3 classes principais: magnocelulares (M), parvocelulares (P), também chamadas de células ganglionares "midget", e coniocelulares. As células P processam as diferenças entre os inputs dos cones L e M e as coniocelulares processam as diferenças entre os cones S e os sinais vindos dos cones M e L em conjunto.

Resumindo, o primeiro grupo (células P) processa as diferenças entre o vermelho-verde e o segundo (coniocelulares) as diferenças entre o azul-amarelo. As células P transportam ainda alguma informação acerca da intensidade luminosa.

Analisando a figura seguinte (Figura nº 10), observa-se como podem estar organizadas as células ganglionares *midget* dos cones L e M.

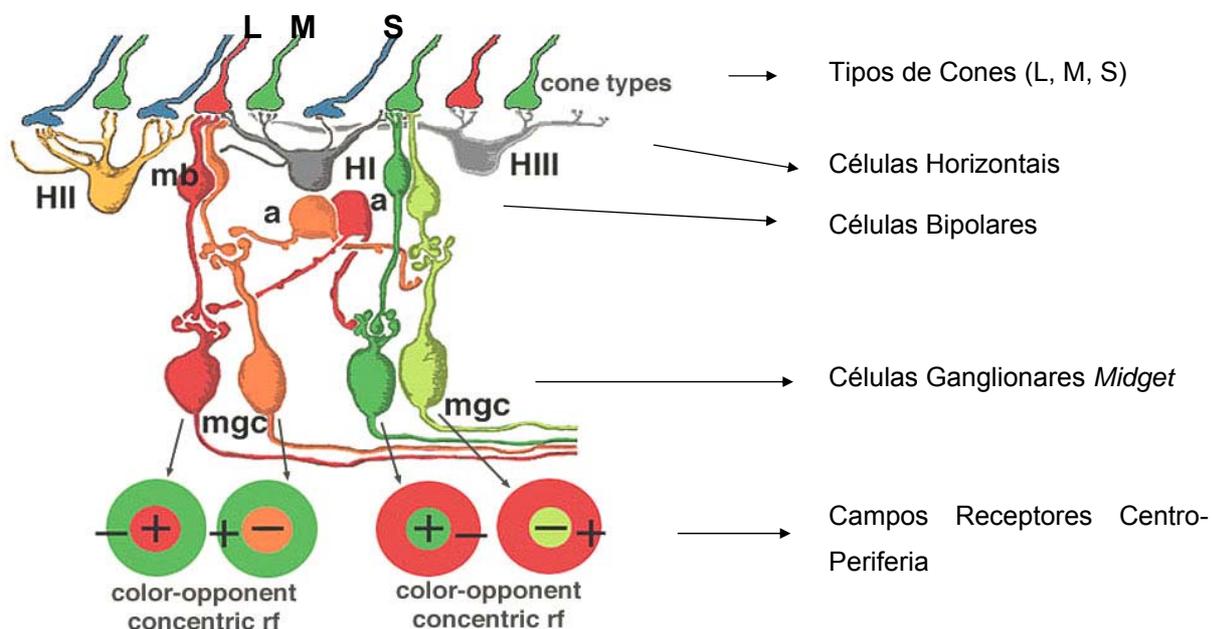


Figura 10: Diagrama que sumariza a via parvocelular da retina de um primata com as ligações centro-periferia. (Fonte: webvision.med.utah.edu)

Um cone L poderá contactar com duas células bipolares L e, através delas, com duas células ganglionares L, com propriedades centro-periferia do campo receptor distintas. Ou seja, um cone L contacta com uma célula bipolar L de centro Vermelho-ON e esta liga-se a uma célula ganglionar L de centro ON também. Esse mesmo cone L contribui também para a resposta da periferia do campo receptor de uma célula bipolar Vermelho-OFF que se liga a uma célula ganglionar também Vermelho-OFF.

Assim, são gerados os campos receptores das células ganglionares L-ON e L-OFF (vermelho + no centro e laranja – no centro, mostrado nas figuras à esquerda do esquema) que contribuem para que a informação cromática seja processada com maior contraste.

Uma situação análoga pode ser descrita para os cones M (figuras à direita do esquema)

A modulação lateral destes fenómenos é mediada por células horizontais (HII e HIII na figura) e amácrinas.

2.3.4 Fisiologia da visão cromática: o papel das células ganglionares

As células ganglionares selectivas para o eixo vermelho-verde pertencem às vias P, que incluem células ganglionares “anãs” (*midget*) que se projectam para as camadas parvocelulares do CGL. São células de adaptação lenta e que dão origem a respostas sustentadas a estímulos mais prolongados. Este tipo de células ganglionares perfaz cerca de 60 a 75% das células ganglionares da mácula (MacKay, 1999). O principal canal cromático é, portanto, o das células antagonistas L/M.

No entanto, desde 1993 que Dacey (in Verdon, 2002) demonstrou haver uma nova sub-divisão, a via coniocelular, que recebe aferências centrais apenas dos cones S com inibição por parte dos cones L e M, constituindo assim o segundo maior canal cromático, o grupo S - (L+M) (canal azul/amarelo). Estes inputs são portanto recebidos por um tipo de células ganglionares específico bi-estratificadas, designadas por células ganglionares coniocelulares, cujos axónios se projectam para as camadas interlaminares do CGL.

O CGL possui portanto uma organização celular em 4 camadas Parvocelulares e 2 Magnocelulares estando as Coniocelulares nos espaços interlaminares (menos densos em neurónios).

Em resumo, existem três tipos de processamento retiniano e três vias que transmitem esse processamento ao córtex. São elas a via M –Magnocelular, P –Parvocelular e a via K – Coniocelular. Todas as células destas três vias sinalizam o contraste cromático. Captam as somas e diferenças de actividade dos diferentes tipos de fotorreceptores.

As células da via M são sensíveis a modulações da frequência temporal dos estímulos e os seus *outputs* correspondem ao eixo da luminância no espaço tridimensional de cor.

As células da via K, numa organização de oponência espectral, captam alterações da quantidade de luz que estimula um ou mais cones do tipo S, relativamente à quantidade de luz que estimula os cones M e L da sua vizinhança. Estes *outputs* correspondem (de forma aproximada) ao eixo Tritan do espaço tridimensional de cor.

Por fim, dado as células da via P captarem as diferenças de actividade dos cones M e L numa pequena região estando os seus campos receptores organizados espacialmente em termos de oponência espectral, os seus *outputs* correspondem a um eixo próximo dos eixos Protan e Deutan do espaço tridimensional de cor relativo aos cones.

2.3.5 Espaços tridimensionais de cor

Sendo a visão cromática uma experiência a três dimensões, todas as cores visíveis podem ser representadas num espaço tridimensional de cor. Este não é mais do que uma representação de todas as cores do espectro visível que tem em conta um observador *standard* humano. Qualquer cor pode ser obtida através da combinação de três cores primárias num espaço de cor.

Existem inúmeras representações dos espaços de cor. A mais conhecida e uma das primeiras em termos históricos designa-se por “**CIE 1931 XYZ color space**” e foi definida pela International Commission on Illumination (CIE). O CIE XYZ é especial porque é baseado em medições directas da percepção visual humana e serve de base à definição de muitos outros espaços de cor. As coordenadas X, Y e Z são primárias abstractas, mas podem ser convertidas noutro sistema de coordenadas usando técnicas de álgebra linear.

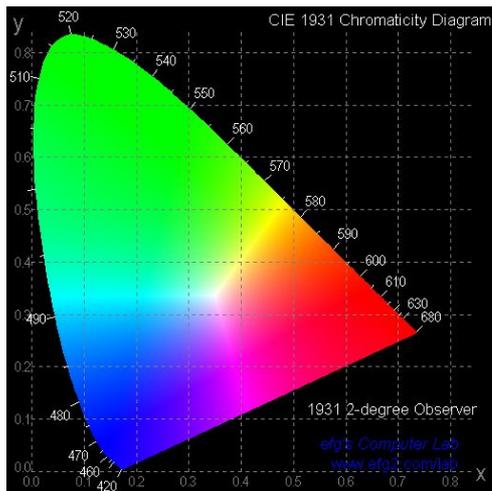


Figura 11: Representação Gráfica do espaço de cor CIE 1931 XYZ

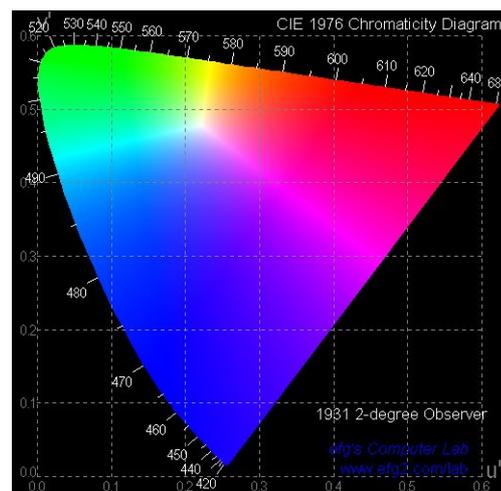


Figura 12: Representação Gráfica do espaço de cor CIE 1976 L^* , u^* , v^* .

Outro espaço de cor largamente conhecido designa-se por “**CIE 1976 (L^* , u^* , v^*) color space**”, também conhecido por **CIELUV color space**, e foi um outro espaço de cor adoptado pela CIE em 1976 como modificação do CIE 1931 XYZ color space. Foi criado com o objectivo de tentar obter uma uniformidade perceptiva. A vantagem deste espaço de cor em relação ao desenvolvido em 1931 é que as distâncias entre pontos são agora aproximadamente proporcionais à diferença perceptual entre cores, facto não observado pelo espaço de cor CIE 1931. É hoje muito utilizado para aplicações em computação gráfica (embora não tenha substituído completamente o de 1931), pelo que o adoptámos no presente trabalho.

Os vectores de discriminação Tritan (relativo aos cones azuis), Deutan (cones verdes), e Protan (cones vermelhos) são, no presente trabalho, medidos em termos das unidades deste espaço e em coordenadas u' , v' (Figura nº 13).

Estes três eixos de contraste são modulados em tarefas psicofísicas usando métodos “em degrau” (“*staircases*”) aleatórios intercalados (Castelo-Branco, 2004; Campos, 2005; Silva, 2005). São relativamente específicos para cada população de cones, sendo modulados relativamente à cromaticidade de fundo.

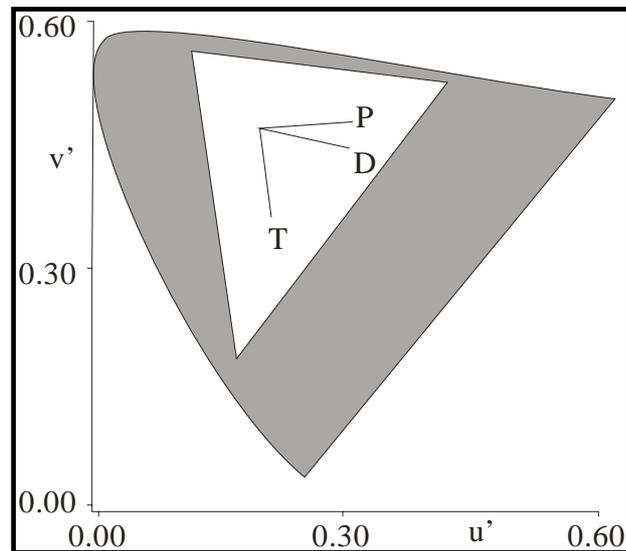


Figura 13: Representação Gráfica do comprimento de cada vector de discriminação cromática no espaço de cor u,v . (Fonte: Silva, 2005)

2.4 Técnicas de Diagnóstico do Edema Macular

Como já referido anteriormente, tratando-se de uma condição que afecta a mácula, o EM é responsável pela baixa progressiva da visão. No entanto, tratando-se de uma área em que as células fotorreceptoras são maioritariamente cones, o EM afecta não só a AV mas também a visão cromática. A presença de líquido nas camadas retinianas responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos vai afectar essa transmissão.

Vários estudos (Bresnick, 1985; Roy, 1986; Feitosa-Santana, 2005), demonstraram que a perturbação da visão cromática presente na RD já estabelecida se faz sentir em todos os vectores cromáticos mas principalmente no eixo azul-amarelo, sendo o vector Tritan o mais afectado.

A causa do envolvimento preferencial desta via específica na RD ainda não está esclarecida. Factores como o desenvolvimento precoce da catarata em doentes diabéticos podem estar relacionados mas não constituem explicação absoluta para estes défices cromáticos. Assim, torna-se importante monitorizar e quantificar a visão cromática dos pacientes em fase de Pré-RD, antes dos primeiros sinais clínicos serem visíveis. O estudo da visão cromática deveria possivelmente fazer parte do conjunto de testes de rastreio e avaliação da função visual que se empregam desde as primeiras consultas de Oftalmologia destes pacientes e é esse aspecto que pretendemos abordar.

Contudo, existe ainda uma grande dificuldade em aceitar a determinação da visão cromática como um método válido de avaliação da função visual de um paciente diabético. Alguns dos factores que contribuem para esta renitência são a baixa reprodutibilidade dos testes cromáticos convencionais, nomeadamente o Farnsworth 100 (Silva, 2005), o Ishihara ou o D-15d (Feitosa-Santana, 2006) e a exigência técnica necessária para garantir os mesmos parâmetros de teste de paciente para paciente, tais como as condições de luminância e contraste.

Nesse sentido, existem já algumas técnicas computadorizadas relativamente recentes (Mollon, 2000), que padronizam as condições de teste de paciente para paciente com a manutenção das mesmas variáveis como o brilho do ecrã, luminância e contraste dos estímulos, assim como a manutenção da sua cromaticidade. Desta forma, são assegurados resultados fiáveis e reproduzíveis de paciente para paciente e de visita para visita.

Neste ponto do trabalho procurar-se-á mostrar o conjunto de técnicas de diagnóstico que são mais utilizadas no seguimento oftalmológico de um paciente diabético. Abordaremos as técnicas de avaliação da função como também as de avaliação da estrutura.

2.4.1 Refracção e Acuidade Visual

A AV é um dos parâmetros funcionais com maior importância em qualquer patologia oftalmológica.

No presente trabalho foi realizada a determinação da AV através do protocolo ETDRS, o mais utilizado para determinação da AV em ensaios clínicos ou trabalhos científicos. Foi desenvolvido para o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (1985), um estudo americano multicêntrico e randomizado que tinha por objectivo avaliar a eficácia da fotocoagulação por laser argon e da terapêutica com aspirina no atraso ou na prevenção da progressão da RD para estádios mais avançados.

Este protocolo foi desenvolvido devido a resultados confusos e alguns erros obtidos com as escalas de Snellen. A título de exemplo, os testes com escalas de Snellen possuem diferentes quantidades de letras por linha, como 10 letras na linha correspondente aos 20/20 de visão mas apenas 3 letras na linha dos 20/70 (Figura nº 14). Se um estudo, utilizando este tipo de escalas, concluir que o paciente “ganhou 3 letras” de AV, o significado desta melhoria não é igual se o doente melhorar de 20/80 para 20/70, em que ganhou a linha inteira,

ou se melhorou de 20/25 para 20/20, em que das 8 letras dessa linha ele apenas viu correctamente metade.

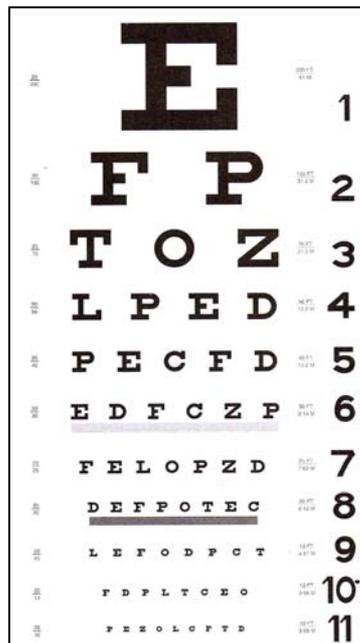


Figura 14: Carta de AV de Snellen (Fonte: Scheiman, 2007).

Outra inadequação desta escala à prática de ensaios clínicos é o facto de cada linha não ter o mesmo espaçamento entre si ao longo do teste. Letras maiores possuem um menor espaçamento entre linhas do que letras de tamanho inferior. A progressão do grau de dificuldade entre níveis não é igual ao longo do exame, o que origina incongruências nos resultados e a impossibilidade destes serem comparáveis.

A forma de avaliação da AV pelo método ETDRS é frequentemente designada por Best Corrected Visual Acuity (BCVA) (ou seja, “Melhor Acuidade Visual Corrigida”). É uma medição estandardizada da AV, realizada a 4, 2 ou 1 metro, que começa pela avaliação do erro refractivo de cada paciente, e acaba com a determinação da AV com o paciente corrigido. Após determinação e correcção do erro refractivo com uma determinada carta ETDRS, o paciente é instruído a ler outra carta diferente com uma sequência diferente de letras de forma a prevenir a sua memorização.

As cartas ETDRS são compostas por várias linhas de letras de alto contraste dispostas numa placa translúcida de poliestireno. O exame é realizado sobre condições estandardizadas de luminosidade, através de uma caixa de luz onde as cartas são montadas. Essa caixa possui um mecanismo de retro iluminação de forma a não produzir encadeamento ou reflexos na área de visão do paciente. As lâmpadas utilizadas garantem uma intensidade de luz constante de aproximadamente 85cd/m^2 devendo ser substituídas pelo menos uma vez por ano.

O desenho destas cartas obedece a determinados critérios de forma a torná-las mais fiáveis e precisas. Cada linha tem o mesmo número de letras e é composta por 5 letras de Sloan (ao todo 10 letras diferentes – representadas na Figura nº 15).

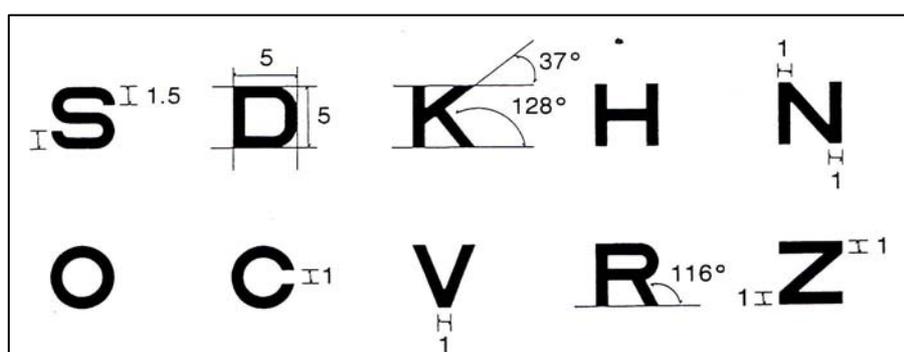


Figura 15: Especificações das Letras de Sloan (Fonte: Ferris, 1982)

As letras são espaçadas entre si com a medida da largura de uma letra. As letras de cada linha possuem o mesmo grau de dificuldade de leitura e obedecem a uma progressão geométrica do tamanho das letras (as letras de cada linha são 1.2589 vezes a altura das letras da linha seguinte mais pequena). Este valor é a décima raiz de 10, ou seja, 0,1 unidades logarítmicas. Isto equivale a dizer que as linhas variam entre elas em 0.1 unidades LogMAR (Logarithm of the Minimal Angle of Resolution em “log units”).

Desta forma, cada linha tem um “log score” associado, variando de 1.0 a 0.0 log units (note-se que quanto mais baixo for o valor, melhor a AV).

Esta é uma das formas para representar a AV que por ter uma progressão linear de unidades logarítmicas (0,1 unidades por linha) representa uma vantagem, em relação à escala decimal de Snellen, de ter (Ferris, 1982).

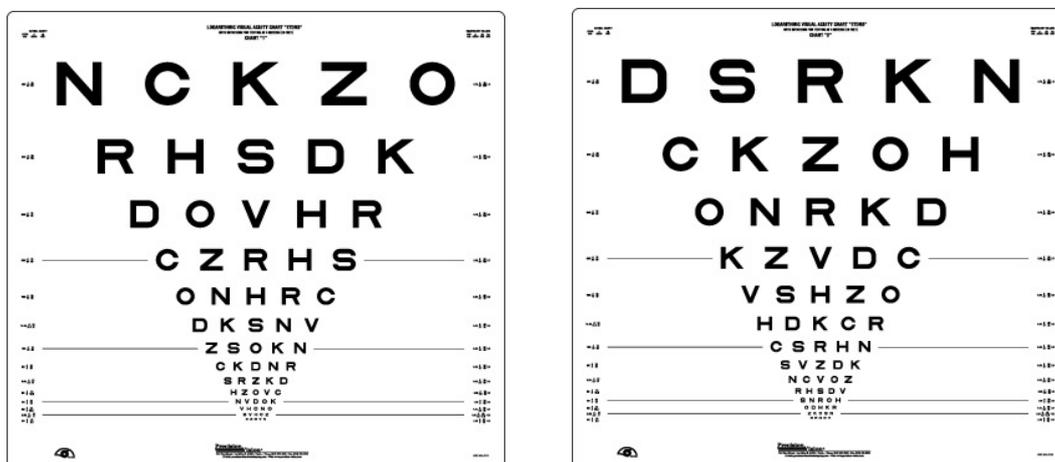


Figura 16: Cartas ETDRS 1 e 2 (Fonte:www.precisionvision.com).

Existindo esta diferença entre cada linha, e sendo estas constituídas por 5 letras, pode interpolar-se que o valor de LogMAR para cada letra é de 0.02 *log units* ($0,1 \div 5 = 0,02$). Cada letra passa então a ter um valor individual e contribui para o *score* final de AV. Este *score* passa a ser um único número (e não uma fracção, como na escala de Snellen) o que facilita a análise das variações da AV ao longo de várias visitas e possibilita uma análise estatística e quantitativa deste parâmetro da função visual.

Esse *score* pode, no entanto, ser contabilizado por vários métodos. Dois dos mais utilizados são:

Método 1 (LogMAR):

Cada linha tem um valor de LogMAR de 0,1 *log units*. Cada letra terá um valor unitário de 0,02. Para cada linha lida regista-se o número de letras não lidas ou falhadas. Sabendo o LogMAR *score* da última linha em que o indivíduo conseguiu ver pelo menos uma letra, subtrai-se o valor do número de letras não lidas ou falhadas a esse LogMAR *score*.

Exemplo:

- Última linha vista correctamente foi, em escala de Snellen, 20/25.
- LogMAR *score* dessa linha é 0,1.
- Indivíduo falhou 2 letras dessa linha: $0,02$ (valor de cada letra) \times 2 (nº de letras falhadas) = 0,04
- O *score* final da AV ETDRS é $0,1 - 0,04$ (valor da linha – *score* correspondente às letras falhadas) = 0,06.

A AV deste indivíduo seria superior a 0,1 (o equivalente à linha 20/25), pois cada letra tem um valor unitário que conta para o valor final de AV.

Método 2 (ETDRS):

Cada letra tem um valor unitário pelo que cada linha tem um *score* de 5. O *score* final obtém-se através da contagem do número de letras lidas correctamente em cada linha, até que o paciente não consiga ver mais do que três letras de uma determinada linha. A este valor final soma-se uma de duas constantes, 30 ou 15, conforme o teste tenha sido aplicado a 4 ou 2 metros, respectivamente.

Esta constante é baseada no princípio de que ao mesmo ângulo visual corresponde a mesma visão, independentemente da distância a que o teste tenha sido aplicado (Dong, 2002). Como a altura das letras na escala ETDRS se reduz para metade a cada três linhas, o ângulo visual da primeira linha a 4 metros é o mesmo que o da quarta linha a 2 metros. Portanto, se a carta for aproximada para metade da sua distância original, é de esperar que o indivíduo veja mais 3 linhas, ou seja, 15 letras do que viu à distância original, e se for movida para um quarto da sua distância, o aumento do número de letras esperado será de 30.

Exemplo:

- Última linha lida correctamente a 4 metros: $20/40 = 5$ letras x 8 linhas = 40 letras
- Mais 3 letras da linha seguinte ($20/32$) = 43 letras
- Adiciona-se um score de 30 letras (o número de letras que veria a 1 metro)
- Score final = 73 letras

O método utilizado para o presente trabalho foi o método 2, segundo ETDRS.

2.4.2 Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica é uma tecnologia crescentemente utilizada em Oftalmologia. Capta imagens seccionais das várias camadas da retina com alta resolução (Figura nº17). Utiliza um princípio de interferometria de baixa coerência, um processo análogo aos ultrasons mas que usa um díodo superluminescente que emite de forma contínua uma luz de comprimento de onda na ordem dos 820nm.

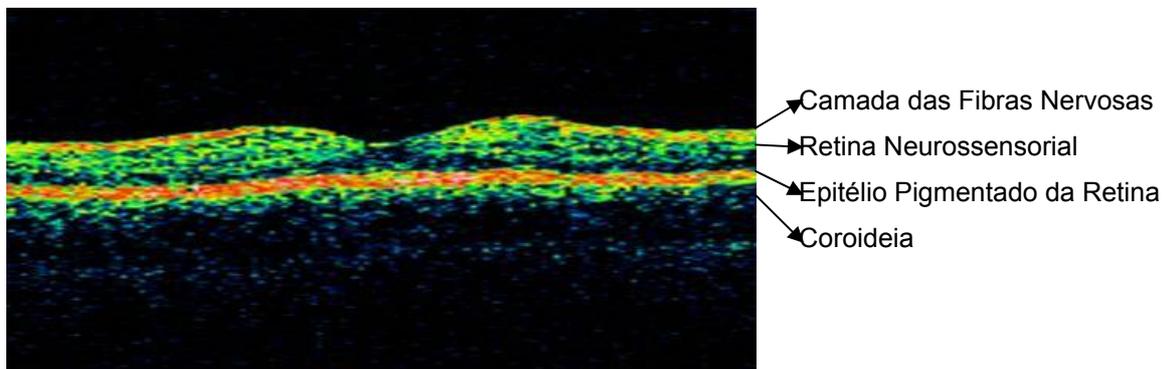


Figura 17: Scan B do OCT (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC).

A diferenciação das estruturas oculares realiza-se através de uma medida de reflectividade de uma onda luminosa pelos diferentes componentes do olho com diferentes atrasos, e por um espelho de referência localizado a uma distância conhecida.

Os feixes de luz reflectidos pela retina e pelo espelho de referência são depois comparados por um fotodetector num processo denominado interferometria.

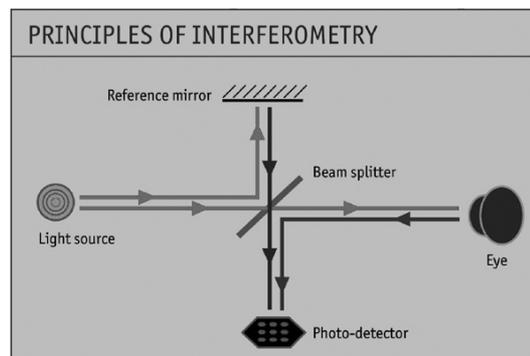


Figura 18: Princípio do funcionamento do OCT – Interferometria
(Fonte: www.nature.com).

Este processo permite medir de forma precisa a estrutura que está a reflectir determinado feixe de luz e obter medidas de alta resolução da distância e espessura dos diferentes tecidos. Resumindo, consegue medir os atrasos temporais de “ecos” ópticos através da comparação entre os feixes de luz reflectidos e o feixe de referência (Schuman, 2004).

Com esta tecnologia é possível detectar alterações morfológicas da retina e realizar inúmeras medições tais como a espessura da retina, a espessura da camada de fibras nervosas e vários parâmetros estruturais do nervo óptico.

O OCT Stratus 3 (*Optical Coherence Tomography – Zeiss Meditec*) foi o equipamento de tomografia utilizado neste estudo. Permite, através de vários protocolos de aquisição, adquirir cortes seccionais da mácula e do nervo óptico. Os protocolos de aquisição diferem no número de B-scans e em número de A-scans. Os B-scans traduzem-se nas linhas de aquisição do scan. Correspondem a cortes transversais da retina e podem ser de 1 a 12 linhas, de forma recta ou circular e de 3 a 7mm de comprimento.

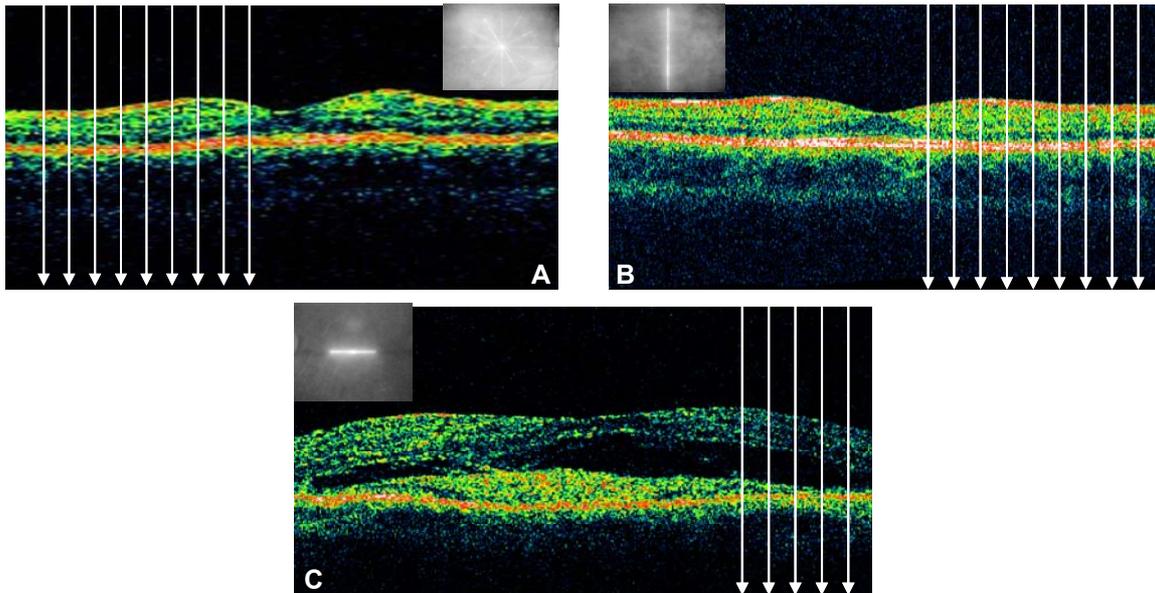


Figura 19: Cortes axiais do OCT (B-Scans) com diferentes comprimentos e diferente número de A-Scans. **A:** B-Scan de 6 mm com 128 A-Scans; **B:** B-Scan de 6 mm com 512 A-Scans; **C:** B-Scan de 3 mm com 512 A-Scans (Fonte: Santos, 2006).

Os A-scans correspondem ao número de aquisições pontuais que cada B-scan contém. Para cada A-scan a aquisição longitudinal é formada por 1024 pontos axiais ao longo de 2 mm de profundidade, a que corresponde uma resolução axial de cerca de 10 μm . Cada B-scan pode conter entre 128 a 512 A-scans e esta quantidade condiciona a definição da imagem de um OCT. Se num B-scan de 6 mm tivermos 128 A-scans e nesse mesmo espaço tivermos outro B-scan com 512 A-scans, as imagens e a definição da estrutura serão diferentes. O segundo exemplo mostrará a mesma área com mais pormenor pois capta mais pontos ao longo da linha de aquisição. Se por outro lado tivermos 512 A-scans em 3mm em vez de 6, obtém-se uma imagem mais ampliada da mesma região (Figura nº 19).

O OCT trata-se de uma técnica não invasiva que ajuda e complementa a interpretação de outras técnicas complementares de diagnóstico em Oftalmologia como a Angiografia Fluoresceínica e Verde de Indocianina.

É possível através deste exame determinar a localização da alteração da retina e que camadas estão afectadas, de uma forma simples, rápida e reproduzível e sem grande incómodo para o paciente.

Como permite uma análise não apenas qualitativa mas também quantitativa é importante não só no diagnóstico como no seguimento de muitas patologias retinianas tais como: Degenerescência Macular Relacionada com a Idade, RD, EM, Buraco Macular, etc. A análise quantitativa, no caso da mácula, realiza-se através do mapa de espessura da retina e cálculo de volume que alguns protocolos de aquisição permitem obter. Estas medições são realizadas através do cálculo da distância entre as duas camadas retinianas mais reflectivas, o EPR e a Camada de Fibras Nervosas (Figura nº 20).

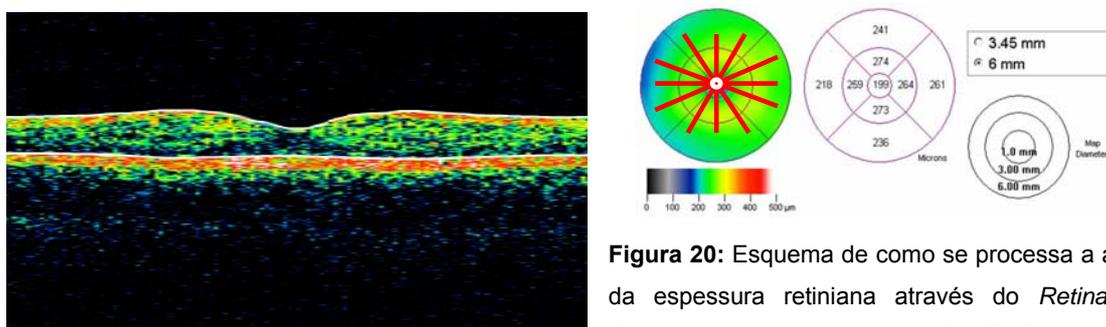


Figura 20: Esquema de como se processa a análise da espessura retiniana através do *Retinal Map Protocol* (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC).

A espessura da retina pode ser mostrada em forma de mapa (Figura nº 21) e este tipo de medida é possível com os protocolos de aquisição “Macular Thickness Map” ou “Fast Macular Thickness”. Caracteriza-se pela obtenção de 6 cortes axiais da retina em forma de estrela, espaçados por 30° entre eles. Para a sua análise utiliza-se um método de extrapolação estatística (o que é uma desvantagem relativa do método) que faz com que a espessura da retina seja calculada em várias áreas num diâmetro total de 6mm.

No caso de pacientes com RD este tipo de avaliação quantitativa é muito importante na detecção e seguimento do EM (Figura nº 21). Nestes casos é possível identificar a presença de líquido e a sua localização nas camadas neurosensoriais da retina, de uma forma localizada ou difusa. É possível identificar a presença de edema macular cistóide e a presença de exsudados duros. Uma característica que o OCT permite visualizar também é a preservação da depressão foveal no edema, factor que pode ter influência no grau de AV de cada paciente.

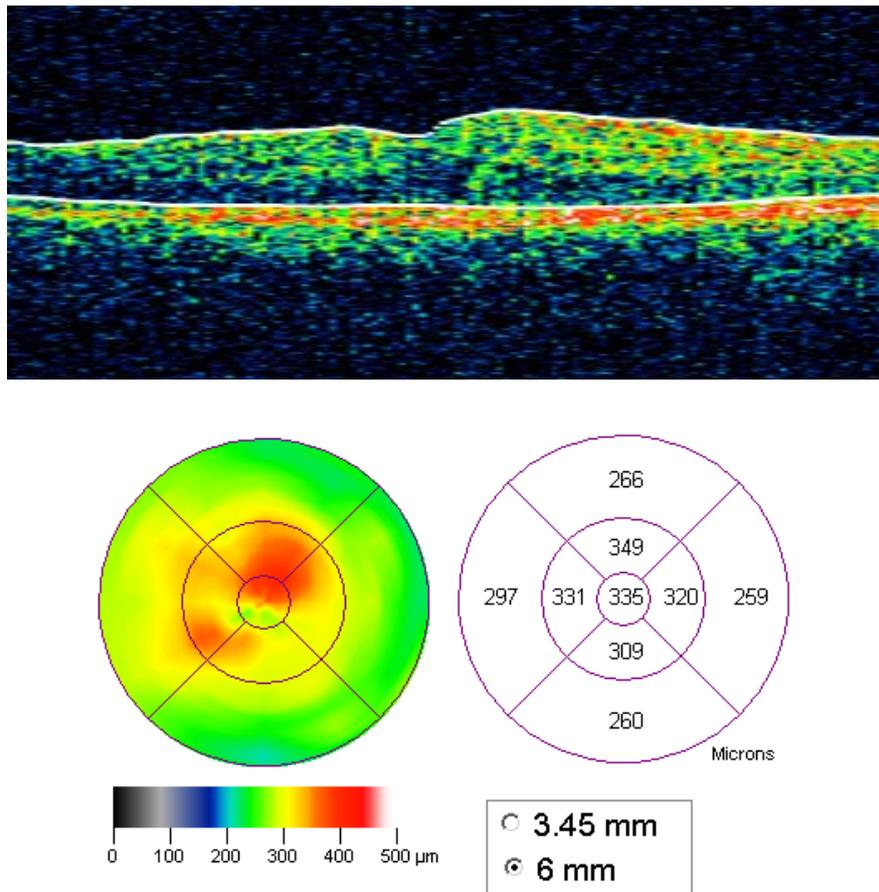


Figura 21: Análise da espessura retiniana: *Retinal Map Protocol* (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC).

2.4.3 Oftalmoscopia, Retinografia e Angiografia

A oftalmoscopia é um exame ao fundo ocular da responsabilidade do oftalmologista. É geralmente realizado após dilatação da pupila do paciente e existem 2 tipos: Oftalmoscopia indirecta e directa. A primeira realiza-se de forma binocular e produz uma imagem lateralmente invertida do fundo ocular. Para além disso possui a desvantagem de produzir pouca ampliação das estruturas do fundo. A segunda realiza-se de forma monocular. Obtêm-se ampliações na ordem das 16x e imagens não invertidas da retina.

A oftalmoscopia é de extrema importância para o registo e seguimento das alterações do fundo na RD. No entanto, requer um registo escrito por parte do médico o que muitas vezes origina descrições incompletas e subjectivas pelo que a aquisição fotográfica do fundo ocular é padronizada de forma mais objectiva através da Retinografia. A Retinografia e a AF são duas técnicas de

exame fundamentais no diagnóstico da RD e na caracterização dos seus diferentes estádios.

A Retinografia, constitui um registo permanente do fundo do olho de um paciente. É uma fotografia a cores, realizada através de câmaras retinográficas com vários ângulos de ampliação e é geralmente realizada após dilatação pupilar. Estas imagens podem ser obtidas em estereoscopia. Esta caracteriza-se pela aquisição de duas fotografias do fundo ocular obtidas com uma disparidade de poucos graus entre elas. Tal é conseguido mediante uma ligeira rotação da posição do feixe de luz e permite a visualização das estruturas com efeito *stereo*, ou seja, permite obter uma noção da profundidade e espessura de estruturas como os vasos retinianos e a papila, e de alterações tais como EM, hemorragias sub-retinianas, etc.

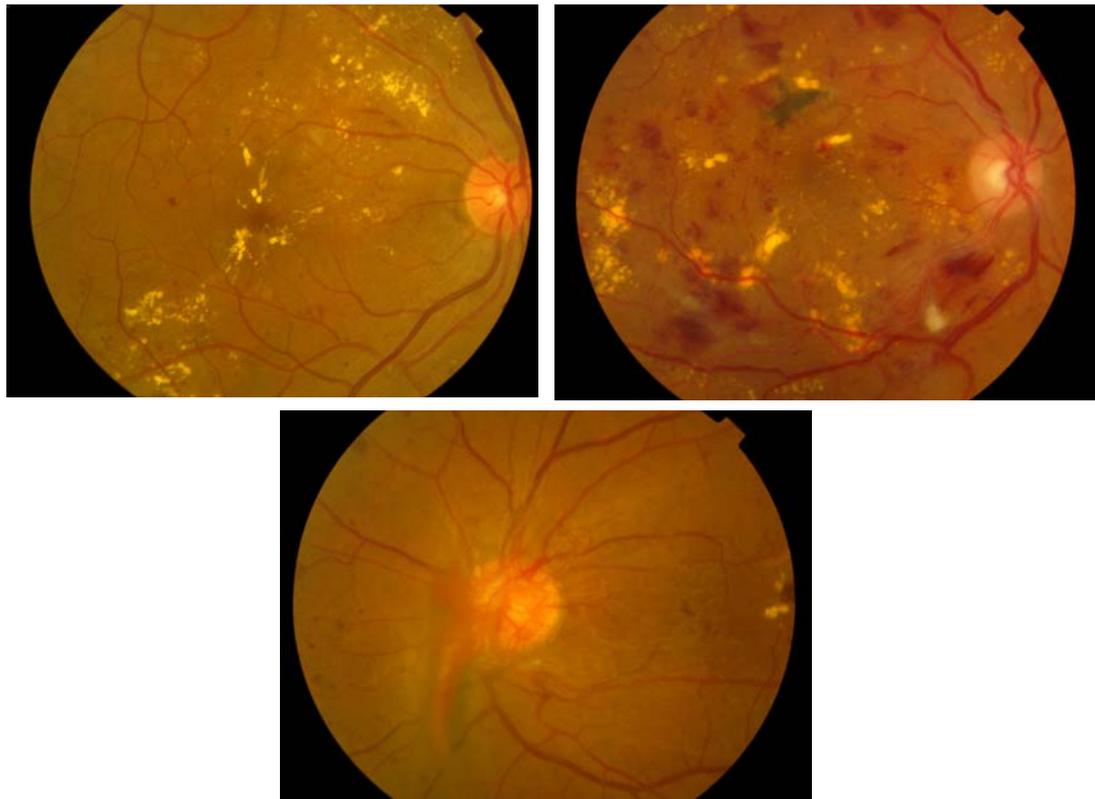


Figura 22: Exemplo de Retinografias de pacientes Diabéticos. **A** – RDNP ligeira com exsudados duros, hemorragias e microaneurismas. **B** – RDNP Moderada com hemorragias mais graves **C** – RDP com NVD (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC).

Existem protocolos de aquisição e sistemas de classificação para estas imagens de acordo com a patologia. No caso da RD, o sistema de aquisição/classificação mais conhecido começou por ser o de Airlie House (utilizado no *Diabetic Retinopathy Study* em 1981) que mais tarde sofreu algumas alterações no estudo ETDRS. Consiste na obtenção de 7 pares de fotografias em “stereo” de 7 campos de visão do fundo ocular e permite visualizar a periferia da retina (Figura nº23).

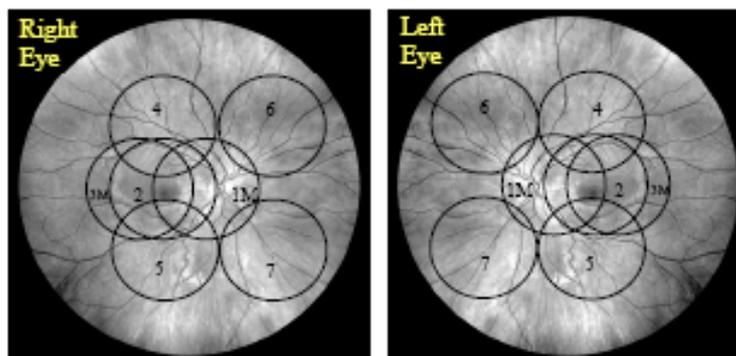


Figura 23: Esquema dos 7 campos fotográficos para cada olho, segundo classificação Airlie House modificada para o ETDRS (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC).

A AF é um método semelhante à retinografia mas com injeção endovenosa de um produto de contraste. Utilizam-se fontes luminosas com comprimentos de onda de excitação específicos, através de filtros, para excitar as moléculas de fluoresceína e filtros para visualizar apenas a luz reflectida pela mesma. São adquiridas imagens numa sequência rápida após a injeção do contraste obtendo-se imagens desde o preenchimento arterial e venoso até à sua saída da circulação.

Tratando-se a RD de uma patologia que altera a BHR, este é um exame de extrema importância no diagnóstico das suas alterações. Em indivíduos saudáveis a fluoresceína não extravasa as paredes dos vasos retinianos e permite uma visualização fluorescente e contrastada da rede vascular retiniana. Em alguns estádios de RD com alterações da BHR, a angiografia permite a visualização de zonas de extravasamento do contraste pelos vasos bem como de zonas de isquémia e de formação de neovasos. Em estádios precoces da

patologia pode permitir também a distinção entre microaneurismas (pontos hiperfluorescentes) e hemorragias (pontos hipofluorescentes).

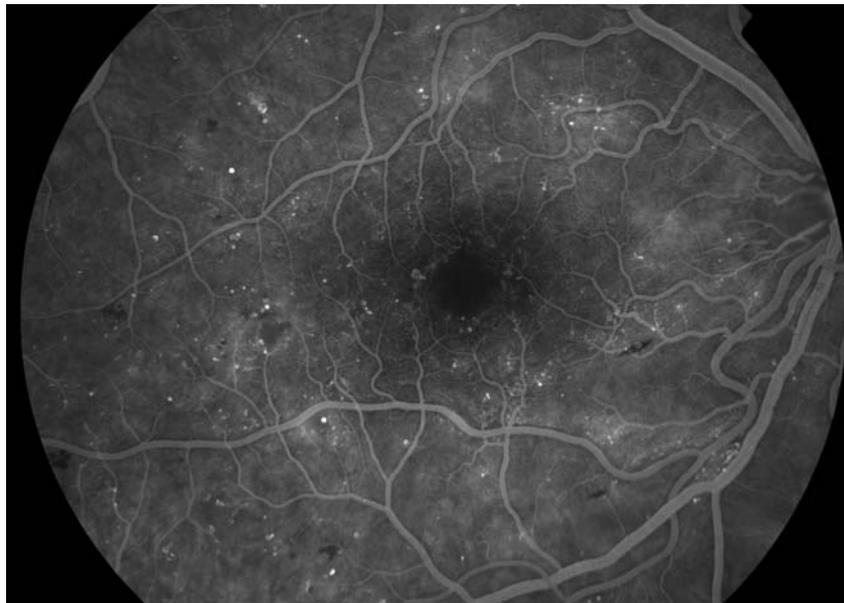


Figura 24: AF que mostra a distinção entre hemorragias (hipofluorescentes) e microaneurismas (hiperfluorescentes). (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

Dá-nos portanto uma informação detalhada da condição vascular da retina e suas alterações morfológicas, que é também extremamente útil para a aplicação de fotocoagulação por laser.

2.4.4 Fluorofotometria do Vítreo

A fluorofotometria é uma técnica de medição de fluorescência nos tecidos humanos. Sabe-se que vários componentes celulares têm a capacidade de reagir à luz e que através da excitação das suas moléculas é emitida radiação luminosa em forma de fluorescência. Exemplos desses componentes são a melanina, a lipofuscina, e alguns agregados proteicos. É uma técnica que permite diversas aplicações tanto *in vivo* com *in vitro*.

A nível oftalmológico, as técnicas mais conhecidas utilizando a fluorescência dos tecidos são a Autofluorescência e a AF. No entanto, estes dois métodos são qualitativos. Por esta razão desde sempre se sentiu a necessidade de elaborar métodos que permitissem a quantificação.

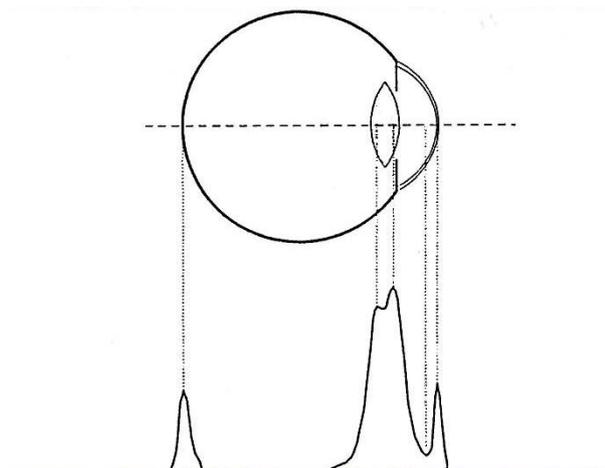


Figura 25: Picos de fluorescência no olho humano. (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

A técnica da fluorofotometria ocular consiste em excitar a fluorescência intrínseca dos tecidos oculares ou extrínseca (após injeção de fluoresceína) através de uma fonte de luz intensa capaz de emitir numa banda específica de comprimentos de onda. Alguns dos primeiros equipamentos usavam uma lâmpada de mercúrio enquanto que os mais recentes usam fontes de xénon ou LEDs.

Após a emissão de fluorescência, a técnica consiste em detectá-la através de filtros ópticos que são posicionados em frente da fonte de luz (filtro de excitação) e de um fotomultiplicador. Os filtros permitem que a fluorescência chegue ao fotomultiplicador ao mesmo tempo que impedem a chegada da fluorescência reflectida e dispersada. A medição de fluorescência é feita através da translação axial de uma lente dentro do fluorómetro e que realiza um varrimento axial pelo olho. Os resultados são depois apresentados de uma forma numérica ou gráfica pelo computador.

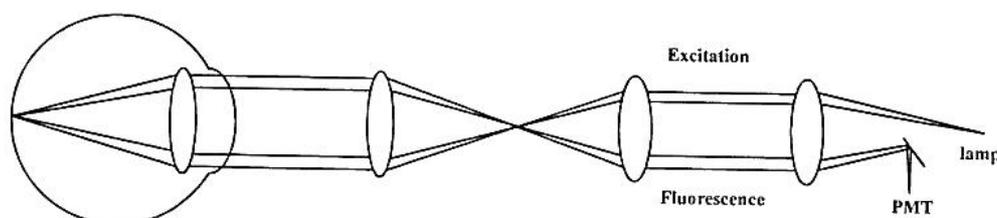


Figura 26: Princípio do funcionamento de um fluorómetro. (Fonte: Sander, 1997)

A quantificação de fluorescência nos tecidos oculares, e particularmente na retina, após injeção de fluoresceína, é de grande interesse para avaliar a presença de alterações em diversas patologias, assim como no seguimento das mesmas. Esta técnica tem especial interesse na RD.

Estudos como o de Cunha-Vaz et al (Cunha-Vaz, 1975) e Schalnus et al (Schalnus, 1995) demonstraram a existência de um aumento da permeabilidade da BHR em pacientes diabéticos sem retinopatia usando a técnica de fluorofotometria do vítreo. Anos antes, Cunha-Vaz e Maurice (Cunha-Vaz, 1967) tinham demonstrado a existência de um tipo de transporte activo na BHR, no sentido retina-sangue. Este transporte activo parece ser responsável pela remoção de fluido em excesso no espaço subretiniano e intraretiniano, embora não totalmente eficaz no EM Diabético.

Existe portanto um derrame de fluoresceína em pacientes diabéticos que parece estar presente mesmo em estádios muito iniciais da RD correlacionando-se com a gravidade da retinopatia. A fluorofotometria do vítreo demonstra ser uma técnica complementar de diagnóstico válida na determinação quantitativa do derrame de fluoresceína em patologias que alterem as capacidades da BHR.

2.4.5 Testes de Visão Cromática

Já se falou neste trabalho que a AV é um dos principais parâmetros de avaliação funcional da visão.

No entanto, diversos estudos (DRCR Network, 2006) têm vindo a provar que este parâmetro nem sempre se correlaciona bem com o estado estrutural da retina. Bandello et al (Bandello, 2005), Otani et al (Otani, 2001), Catier et al (Catier, 2005), tentaram em vários estudos correlacionar a AV com a espessura retiniana medida por OCT a fim de estabelecer uma correlação entre a função e a estrutura. Estes três estudos obtiveram correlações estatísticas

relativamente baixas e não estatisticamente significativas ($R= 0.33; 0.34; 0.30$ respectivamente, $p \geq 0,001$).

Tais resultados levam a crer que inúmeros factores para além das alterações estruturais têm influência na AV dos pacientes. As opacidades dos meios, duração da doença (DRCR Network, 2006, Massin, 2006), presença de exsudados duros (Otani, 2001), podem ser alguns desses factores.

Desta forma, torna-se cada vez mais importante o desenvolvimento de novas técnicas de avaliação funcional da visão que não sejam dependentes de tantos factores e que sejam sensíveis a pequenas e iniciais alterações da estrutura.

No que diz respeito à RD tem vindo a demonstrar-se um crescente interesse na avaliação da visão cromática. Em 1986, Roy et al (Roy, 1986) realizaram um estudo em pacientes com RD em estádios precoces *versus* grupo de controlo em que testaram vários testes de visão cromática. Utilizaram testes de visão cromática como o Lanthony D-15 e o Farnsworth-Mussel 100-Hue (Figura nº27). Chegaram à conclusão que os resultados dos *scores* dos testes eram mais elevados nos pacientes com RD, mesmo que ligeira, do que no grupo de controlo e que não existia nenhuma correlação entre os defeitos de visão cromática encontrados e a duração da Diabetes ou o seu controlo metabólico. Concluíram também que 70 a 80% dos defeitos encontrados ocorriam no eixo azul-amarelo.



Figura 27: Farnsworth-Mussel 100-Hue (esq.) e Lanthony D-15 (dta).

(Fonte: www.precision-vision.com)

Em 1992, outro estudo (Hardy, 1992) confirma os mesmos resultados utilizando o Farnsworth-Mussel 100 Hue e o Ishiara (Figura nº 28). Em 2006, Feitosa-Santana adapta os resultados do teste Farnsworth D-15 a um espaço de cores bidimensional e conclui também que existem alterações de visão cromática neste tipo de pacientes quando comparados com um grupo de controlo (Feitosa-Santana, 2006).

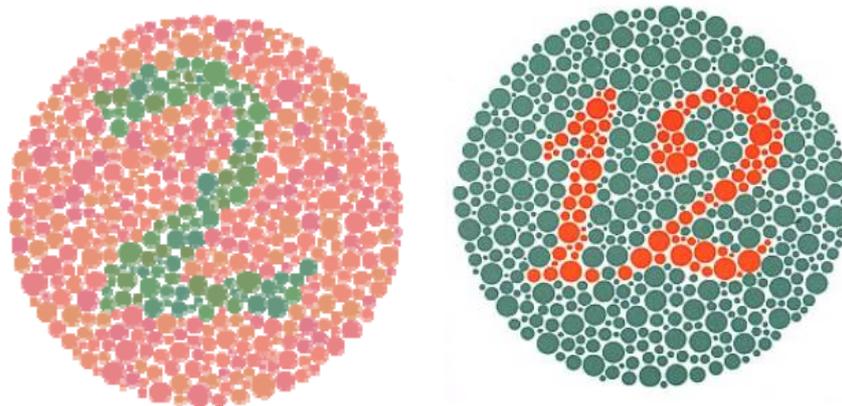


Figura 28: Placas do Teste de Ishiara
(Fonte: cortesia da AIBILI-CEC).

No entanto, todos estes estudos utilizam testes de visão cromática não computadorizados onde existem limitações relacionadas com a ausência de fiabilidade e reprodutibilidade de paciente para paciente ou entre visitas. Estas limitações prendem-se principalmente com as condições de luminosidade e contraste na aplicação do teste e com a manutenção da cromaticidade dos estímulos ao longo da sua utilização e manuseamento (Silva, 2006).

Devido a estas limitações, decidimos aplicar um teste de visão cromática computadorizado designado por Cambridge Colour Test (CCT). Este teste permite rastrear defeitos de visão cromática adquiridos ou congénitos de forma simples e rápida. Permite a monitorização da progressão de um defeito cromático ao longo do tempo assim como da sua remissão (Castelo-Branco, 2004).

O CCT determina elipses e vectores de discriminação cromática no espaço de cor bidimensional CIE (1976) u',v' através da medição da sensibilidade cromática ao longo das várias linhas de confusão cromática. Para resolver o problema da manutenção das condições de luminosidade e evitar a influência

de fenómenos de adaptação este teste emprega um estímulo com ruído de luminância e permite um controlo de alta resolução da cor (15 bits de cor) e da luminância através de um sistema de calibração ColorCal (Cambridge Research Systems Ltd.).

O teste consiste na aplicação de estímulos que possuem ruído luminoso que mascara os contornos do estímulo colorido de forma a garantir que apenas a informação cromática é usada. Tanto o estímulo como o fundo são constituídos por vários discos de diferentes contornos, sendo a luminância de cada um aleatorizada. São estas duas características que asseguram que o paciente faz a detecção dos estímulos apenas pela sua cor e não recorre aos seus contornos ou a variações da luminância para responder. Os estímulos são produzidos através de um sistema designado por VSG2/5 Visual Stimulus Generator (Cambridge Research Systems Ltd.).

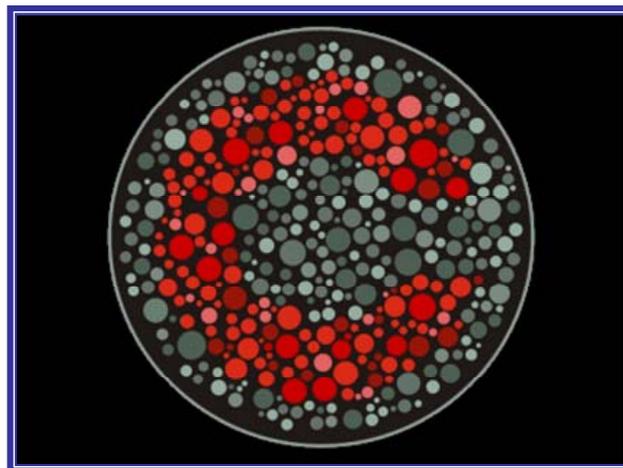


Figura 29: Exemplo do estímulo apresentado no CCT
(Fonte: Cambridge Colour Test Handbook)

O estímulo usado no teste consiste num “C” de Landolt em que a abertura adquire várias orientações (direita, esquerda, cima ou baixo). O paciente apenas tem que responder para onde está orientada a abertura, através de uma caixa de respostas que possui 4 botões com as orientações correspondentes.

Existem duas versões deste teste, uma mais simples e de menor duração, designada por “Trivector test”, em que a cromaticidade do estímulo varia ao

longo dos três eixos do espaço de cor (Protan, Deutan e Tritan) numa estratégia denominada por “staircase”, ou “em degrau”.

No final é originado um *score* para cada eixo cromático em unidades de espaço de cor $u',v' 10^{-4}$, (CIE (1976)) e são desenhados os vectores para cada linha de confusão (Figura nº 30).

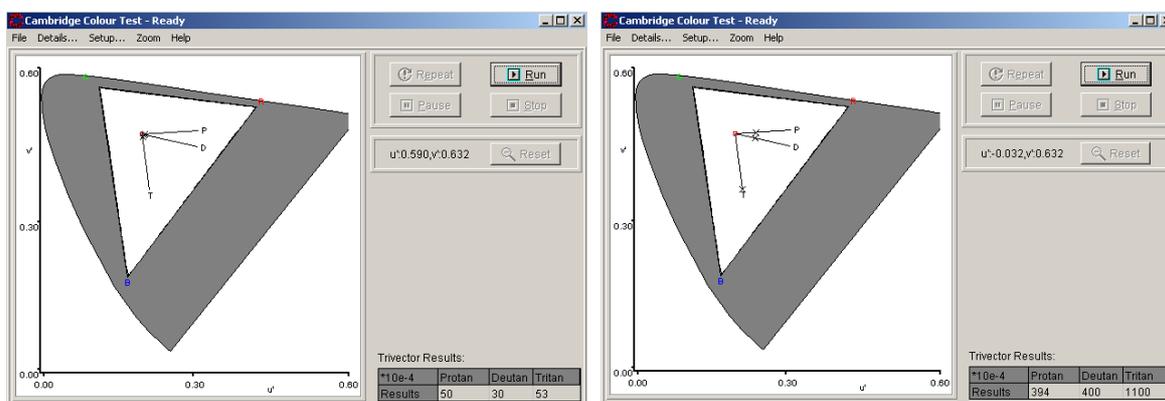


Figura 30: Exemplos de resultados do CCT de um paciente com Visão Cromática normal (esq.) e de um paciente com Visão Cromática alterada (dta.) usando o teste TriVector. (Fonte: cortesia do IBILI)

A segunda versão, designada por “Ellipse Test” é mais elaborada e de duração mais longa. Permite a obtenção das elipses de discriminação de cada um dos eixos de cor (Figura nº 31) testando 8 vectores lineares de confusão independentes para cada elipse, numa estratégia também “staircase” e utilizando 3 cromaticidades distintas de fundo.

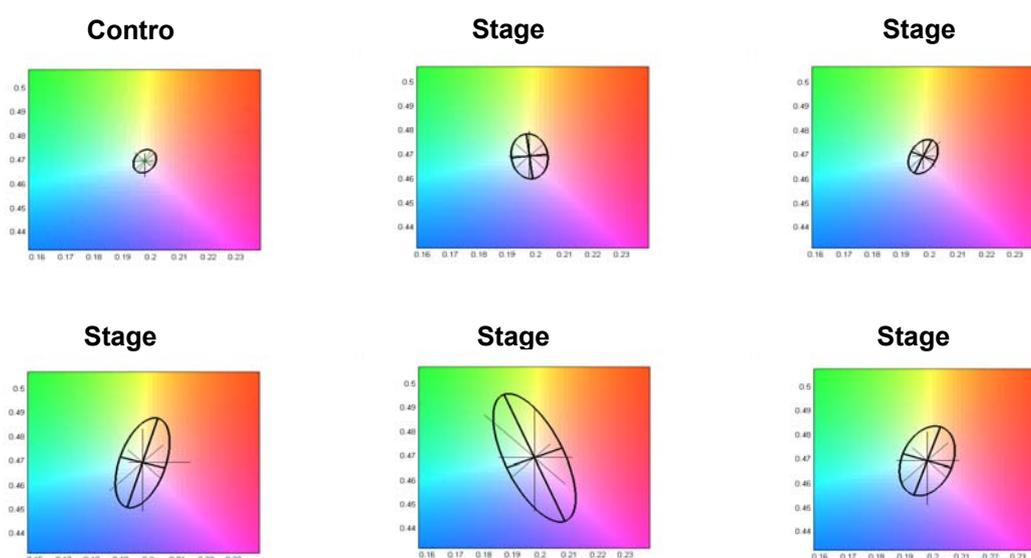


Figura 31: Exemplo dos resultados do CCT usando a versão da determinação das elipses de discriminação cromática, em pacientes com doença de Parkinson. (Fonte: Silva, 2006)

As elipses de discriminação são depois analisadas através de métodos matemáticos (*least square fitting method*) e obtêm-se dados como eixo, comprimento, ângulo e rácio, que permitem avaliar o grau de discriminação cromática de cada sujeito.

Resumindo, esta estratégia mostra a perda de sensibilidade para um intervalo de direcções à volta da cromaticidade de fundo. O eixo maior de uma determinada elipse é indicativo do tipo de perda.

3. Material e Métodos

3.1 Amostra

Sendo o objectivo deste estudo caracterizar a visão cromática de pacientes diabéticos e correlacioná-la com a espessura macular da retina, foi considerada uma amostra de 36 pacientes na população de Diabéticos Tipo 2 e com RDNP.

Foi estudado um grupo de controlo (n=18 olhos) com indivíduos considerados saudáveis e sem DM. Este grupo não apresentava nenhum tipo de patologia ocular e pertence à mesma faixa etária do grupo de estudo.

3.1.1. Critérios de Inclusão:

- Pacientes diabéticos Tipo 2 com idade inferior a 75 anos;
- Com RDNP classificada como ligeira a moderada, com presença de hemorragias, exsudados duros e alterações venosas. (ver pág.10-13);
- Presença de **Edema Macular** detectado no exame fotográfico, segundo critérios ETDRS (ver pág.13), podendo ser:
Clinicamente Significativo (EMCS) ou Não Clinicamente Significativo (EMNCS).
- Acuidade Visual Corrigida (BCVA) \geq 70 letras.
- Equivalente esférico inferior a 6 D;
- Sem opacidades dos meios ópticos;
- Sem outras patologias oculares que comprometessem a capacidade visual.

Os critérios de exclusão incluíam a presença de opacidades dos meios (por impossibilitarem não apenas a observação do fundo ocular mas também por poderem alterar os valores de discriminação cromática) e outras patologias oculares que pudessem influenciar o grau de visão de cada paciente.

Após uma explicação detalhada, e de acordo com procedimentos aprovados pela Comissão de Ética local, todos os sujeitos assinaram um consentimento informado para a realização dos exames propostos e o estudo foi conduzido de acordo com os termos da Declaração de Helsínquia.

Todos os pacientes foram submetidos a observação oftalmológica pormenorizada a fim de excluir outras patologias oculares que pudessem comprometer a função visual. A observação clínica abrangeu Refracção e determinação da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA), Biomicroscopia em lâmpada de fenda, Fundoscopia Indirecta, Retinografia Estereoscópica de 7 Campos, Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e Cambridge Colour Test (CCT). As retinografias foram classificadas segundo critérios ETDRS por dois classificadores independentes pertencentes a um centro de leitura de imagens.

3. 2 Técnicas de exame

3.2.1 Refracção e Acuidade Visual

A Refracção e AV foram determinadas seguindo o protocolo desenvolvido pelo ETDRS e designado por BCVA, como anteriormente descrito. Foram realizadas para uma distância de 4 metros usando as cartas “R”, “1” e “2” da Precision Vision (Precision Vision, Bloomington, IL). O *score* final correspondente à melhor AV corrigida foi calculado através da soma das letras lidas correctamente a essa distância, ao qual se acresceu o valor 30 (método ETDRS).



Figura 35: Exemplo de uma tabela de AV ETDRS montada na caixa de luz. (Fonte: www.precisionvision.com)

Apenas foram seleccionados pacientes com *scores* de AV superiores a 70 letras (20/40) devido ao facto de se quererem testar alterações da visão cromática em pacientes diabéticos antes de existirem baixas significativas de visão.

3.2.2. Espessura Retiniana - OCT

Para se poder aferir a espessura macular da mácula foi escolhido o protocolo *Fast Macular Thickness* do OCT Stratus 3 (Zeiss Humphrey Davis, USA). Este protocolo adquire 6 cortes num formato radial de 6 mm de comprimento cada um. Por sua vez, em cada um dos cortes o equipamento faz 128 aquisições longitudinais da retina (A-scans), ou seja, um total de 768 cortes axiais num diâmetro de 6 mm.

Este protocolo dá origem a um mapa circular de cores falsas e com valores médios de espessuras retinianas (Retinal Thickness – RT) em diferentes zonas. O círculo de 6000 μm de diâmetro subdivide-se noutros 2 círculos, 1 com 3000 μm e outro com 1000 μm de diâmetro. Estes subcampos (à excepção do mais pequeno) são divididos em 4 quadrantes: superior, temporal, inferior e nasal. O subcampo central, de 1000 μm de diâmetro corresponde à área de 500 μm de raio centrada na foveola.

Os valores de espessura para cada área e quadrante são obtidos através de uma interpolação e cálculo do valor médio dos dados adquiridos pelos 6 cortes em cada uma delas. No esquema de cores falsas usado, as cores mais quentes representam espessuras maiores e as cores mais frias, espessuras menores.

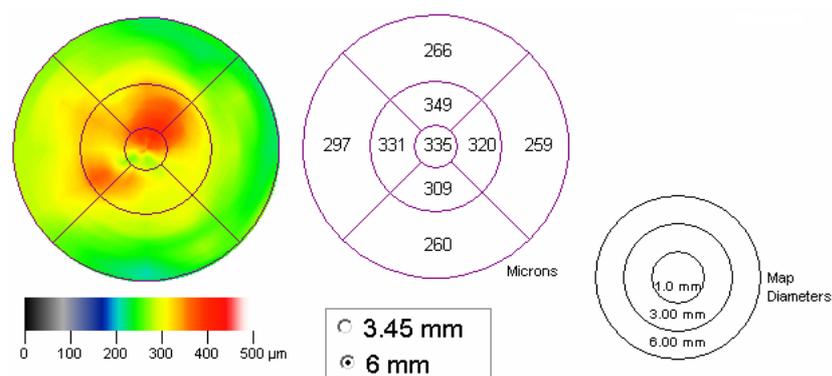


Figura 36: Protocolo de análise da espessura retiniana utilizado: Retinal Map Protocol.

(Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

Associado aos valores deste mapa encontra-se também o valor mínimo de espessura foveal. Designado pelo equipamento por “*Central Point Thickness*”, é usado para descrever o ponto central do subcampo central (subcampo dos 1000 μm). Corresponde à intersecção dos 6 *scans* radiais que compõem o *Retinal Map* e corresponde ao valor de espessura da fóvea central, caso o *scan* esteja centrado na fóvea.

No presente trabalho, utilizaram-se dados do mapa correspondentes aos círculos com 3000 μm e 1000 μm de diâmetro e o valor mínimo central por serem estes os que correspondem às zonas parafoveal e foveal e ao centro da fóvea. (Hendrickson, 2005) Aos diferentes quadrantes foram dados números sequenciais para facilitar a sua designação.

A forma como os dados foram obtidos encontra-se demonstrada na figura nº37.



Figura 37: Esquema de levantamento dos dados do OCT. Área 1: área central de 1000 μm . Áreas 2,3,4 e 5 correspondem aos quadrantes superior, temporal, inferior e nasal, respectivamente, do anel entre os 1000 e os 3000 μm .

Ao número “1” corresponderá o círculo central de 1000 μm de diâmetro, ao número “2” corresponderá o quadrante superior, ao “3” o quadrante temporal, ao “4” o quadrante inferior e por último ao número “5” corresponderá o quadrante nasal. (Dados apresentados no anexo B, Tabelas 9 e 10).

3.2.3. Visão Cromática - CCT

O teste usado para se obterem os valores de discriminação de cada vector de confusão cromática foi o CCT na estratégia Tri-Vector.

Este exame foi realizado em 18 olhos de 9 controlos com idades compreendidas no mesmo intervalo do grupo de pacientes, de forma a poderem ser avaliados desvios à normalidade dos valores e assim poderem correlacionar-se com a situação clínica dos pacientes.

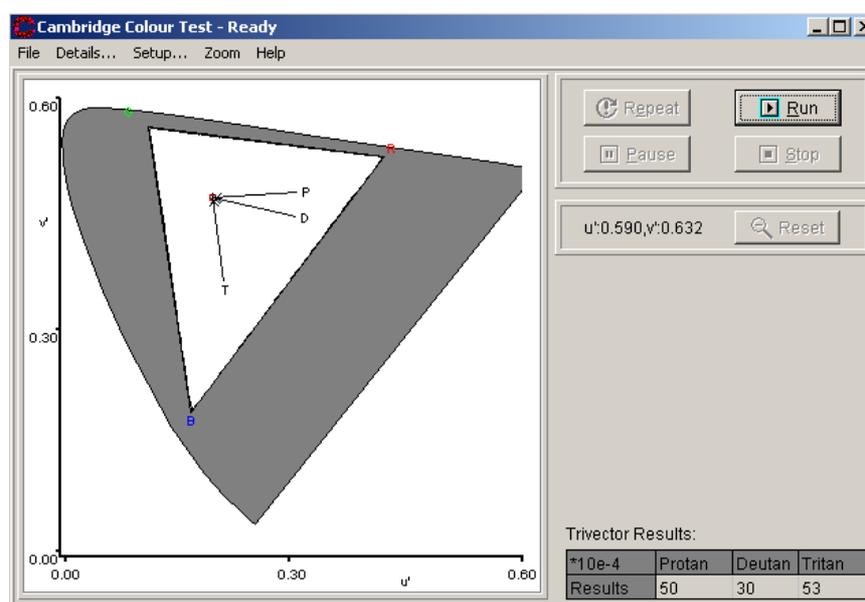


Figura 38: Teste Tri-Vector em unidades u' , v' , utilizado para o estudo (Fonte: cortesia de AIBILI-CEC)

O teste foi realizado à distância de 1,80 metros, com o paciente confortavelmente sentado e com o queixo e testa encostados numa mentoneira. Foi realizada a correcção determinada pelo método anteriormente descrito. Não foi permitido o uso de lentes fotocromáticas sendo estas substituídas (quando aplicável) por lentes sem filtros cromáticos montadas numa armação de ensaio.

3.3 Análise Estatística

Neste trabalho foram considerados os seguintes parâmetros para análise:

Parâmetro	Variável
Acuidade visual	BCVA
Espessura retiniana (OCT)	Ponto Central
	Fóvea (1000 μm centrais)
	Áreas parafoveais (anel entre os 1000 μm e os 3000 μm):
	Superior / Inferior / Temporal / Nasal Parafóvea
Visão cromática (CCT)	Protan
	Deutan
	Tritan

A normalidade das variáveis em estudo (AV, espessura e visão cromática) foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Não se verificando a normalidade das mesmas foram usados testes não paramétricos para inferir acerca das possíveis diferenças entre grupos assim como das possíveis correlações entre variáveis.

Os 2 grupos em estudo (olhos com EMNCS e olhos com EMCS) foram numa primeira fase comparados aos olhos de controlo. As diferenças entre os 2 grupos (EMNCS ou EMCS) e o grupo de controlo, tal como as diferenças entre olhos com EMNCS e olhos com EMCS, foram testadas com o teste de Mann-Whitney.

De modo a poder caracterizar os olhos com EMNCS e com EMCS, tal como identificar os factores (variáveis) que mais contribuem para a distinção destes 2 grupos, foram usadas árvores de decisão/classificação. Recorreu-se ao método de CART (Classification And Regression Trees), por ser o método mais adequado à análise pretendida, pois este método escolhe a divisão,

relativamente à variável dependente (EMNCS/EMCS), que resulta em segmentos homogêneos ou “puros” isto é, em nós em que todos os olhos têm o mesmo valor para as variáveis independentes (preditivas) (SPSS 2004).

Este tipo de análise permite a identificação dos factores com maior ou menor importância na discriminação dos grupos, mas não estabelece qualquer tipo de relação entre variáveis. Como tal, as correlações entre as várias variáveis foram estabelecidas usando o coeficiente de correlação de Spearman.

Os dados foram analisados com o software de estatística SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). As correlações entre os vários parâmetros em estudo foram consideradas da seguinte forma:

Correlação Fraca: $0,20 \leq |R| < 0,40$

Correlação Moderada: $0,40 \leq |R| < 0,60$

Correlação Forte: $0,60 \leq |R| < 0,80$

Os resultados com um nível de significância inferior a 0.05 foram considerados estatisticamente significativos (Swinscow TDV and Campbell MJ, 2002).

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

Sessenta olhos, de 36 pacientes com Diabetes Tipo 2, com EM identificado segundo critérios ETDRS, por dois classificadores pertencentes a um Centro de Leitura de Imagens Independente foram seleccionados para este trabalho. Vinte e quatro doentes apresentavam EM Bilateral e 12 EM Unilateral. Destes 60 olhos com EM, 3 foram excluídos por apresentarem acuidades visuais inferiores ao estipulado para o estudo (63, 67 e 68 letras).

Assim, o estudo foi realizado em 57 olhos com EM dos quais 31 foram classificados como EMCS e 26 como EMNCS.

Foram utilizados como controlo 18 olhos de indivíduos saudáveis, não diabéticos e sem patologias sistémicas ou oculares relevantes.

4.1.1 Caracterização Demográfica

Dos 36 pacientes com Diabetes Tipo 2 com EM e que apresentavam RDNP, 25 eram homens e 11 mulheres. As medianas das idades e respectivos intervalos inter-quartis estão representados na Tabela 1. Conforme pode ser observado na tabela não houve diferenças significativas nas idades dos 3 grupos.

Grupo	Casos	Idade	p
Controlo	18	57 [51,7 – 63,5]	> 0,05
EMNCS	26	64 [57,5 – 66,5]	
EMCS	31	62 [56,0 – 66,0]	

Tabela 1: Descrição dos grupos do estudo e mediana das idades.

4.2. Caracterização dos parâmetros em análise: Diferenças entre olhos com Edema Macular (EMNCS e EMCS)

Os olhos com EM (EMNCS e EMSC) têm uma BCVA significativamente menor do que o grupo de controlo ($p < 0.05$), um espessamento da retina em todas as áreas consideradas ($p < 0.05$), e uma visão cromática alterada nos 3 vectores (Protan, Deutan e Tritan) sendo os comprimentos destes vectores significativamente maiores ($p < 0.05$) (Tabela 2 e Gráfico 1 a 3).

	Controlo				EMNCS				EMCS				p			
	Min.	Max.	Median	IQR	Min.	Max.	Median	IQR	Min.	Max.	Median	IQR				
BCVA	83	89	86	85	87	70	90	85	82,8	85	70	89	79	77	84	<0.001
OCT Ponto Central	137	199	157	145.7	190.0	148	246	196.0	174.5	210.8	151	395	260.0	211.0	337.0	<0.001
Fóvea	173	233	187.5	179.3	213.0	176	257	230.0	213.8	234.0	194	386	282.0	240.0	337.0	<0.001
Superior	256	293	277.0	262.8	282.0	247	313	293.0	277.3	301.8	256	405	324.0	291.0	336.0	<0.001
Temporal	235	278	262.5	251.0	268.3	248	306	278.5	259.5	285.0	251	468	321.0	284.0	362.0	<0.001
Inferior	248	285	277.5	256.0	281.3	248	312	280.0	270.8	293.3	265	448	303.0	284.0	325.0	<0.001
Nasal	249	286	269.0	260.5	279.3	255	315	286.0	277.0	299.5	257	374	304.0	296.0	328.0	<0.001
CCT Protan	26	62	45.5	36.5	50.0	26	600	56.0	38.8	90.3	36	228	88.0	63.0	117.0	0.023
Deutan	26	75	42.0	33.8	58.3	29	385	63.0	36.0	74.0	34	411	111.0	61.0	151.0	0.001
Tritan	39	109	71.0	51.0	94.3	45	515	108.0	87.0	146.5	70	992	211.0	122.0	306.0	0.003

Tabela 2: Análise descritiva dos parâmetros em estudo por grupos de controlo, EMNCS e EMCS.

(Diferença estatisticamente significativa entre os grupos com EM (EMNCS e EMCS) e o grupo controlo – $p < 0.05$, excepto entre a espessura retiniana na área parafoveal inferior do grupo EMNCS e do grupo controlo – $p = 0.094$).

4.2.1 Acuidade visual: BCVA

A BCVA mínima para os olhos com EM (EMNCS e EMCS) é de 70 letras (de acordo com os critérios de inclusão).

Este grupo (EMNCS e EMCS) apresenta uma BCVA inferior ao grupo de controlo (medianas [IQR]: **82.0** [78.5-85.0]; **86.0** [85.0-87.0], $p < 0.05$, respectivamente).

Os olhos com EMCS apresentam uma BCVA significativamente inferior aos olhos com EMNCS (mediana [IQR]: 79.0 [77.0-84.0] e 85.0 [82.8-85.0] respectivamente, $p < 0.001$). (Gráfico 1)

A diferença entre estes dois grupos é de 6 letras.

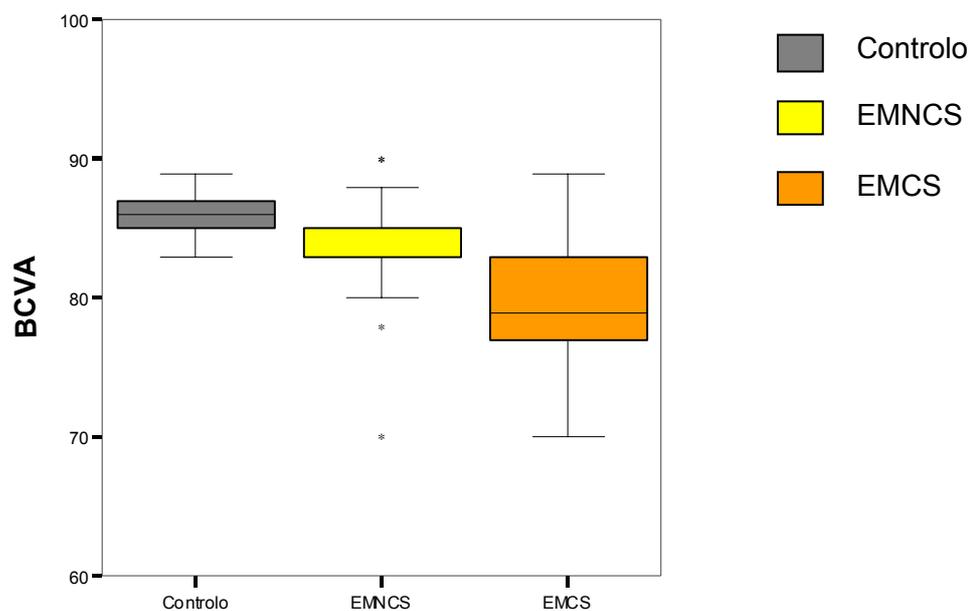


Gráfico 1: Distribuição da BCVA para os 3 grupos do estudo

4.2.2 Espessura retiniana: OCT

A espessura retiniana nos olhos com EM (EMNCS e EMCS) é estatisticamente superior à espessura retiniana dos controlos, segundo a Tabela 2 ($p < 0.001$). Verifica-se ainda que os olhos com EMCS apresentam, tanto na área foveal (Ponto Central e 1000 μm centrais) como na área parafoveal (entre os 1000 μm e os 3000 μm), uma espessura significativamente mais elevada quando comparada com a espessura dos olhos com EMNCS ($p < 0.001$). (Tabela 2 e Gráfico 2).

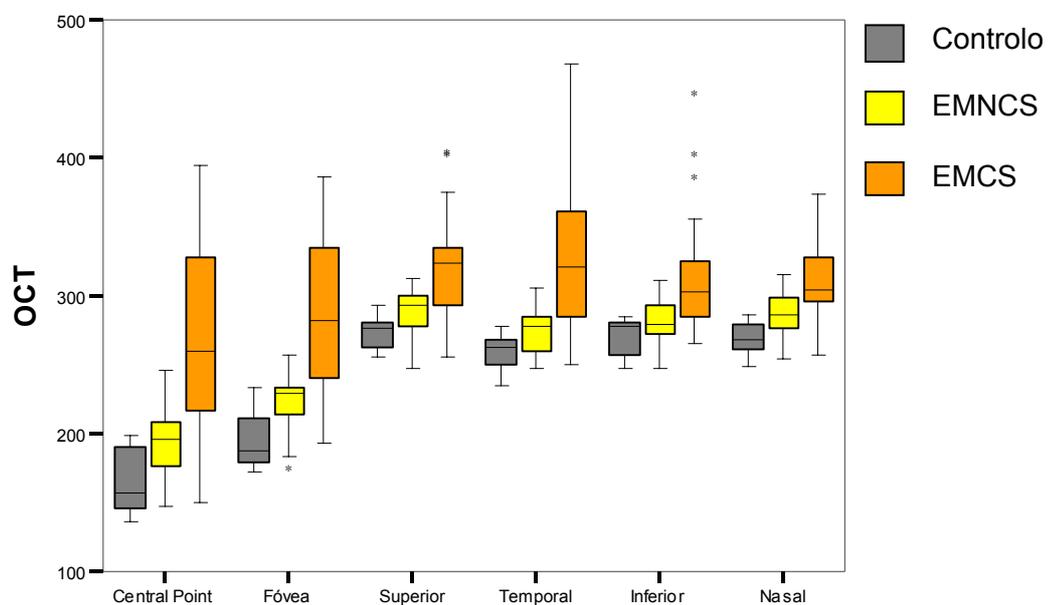


Gráfico 2: Diferenças de espessura retiniana nas diferentes áreas consideradas, para os três grupos em estudo.

4.2.3 Visão cromática: CCT

Em ambos os grupos (EMNCS e EMCS) verifica-se um aumento do comprimento dos 3 vectores cromáticos (Protan, Deutan e Tritan) sendo esta diferença mais acentuada para o vector Tritan.

Comparativamente com valor mediano do comprimento do vector Tritan no grupo controlo, os olhos com EMCS têm uma mediana 3 vezes superior e os olhos com EMNCS têm uma mediana 1.5 vezes superior ($p < 0.05$).

De igual forma, o valor mediano do comprimento do vector Deutan é 2,6 vezes superior para o grupo com EMCS e 2 vezes superior para o grupo com EMNCS (quando comparados com o grupo de controlo) ($p < 0.05$).

Não foram encontradas diferenças significativas no vector Protan para os dois grupos do estudo. (Tabela 2)

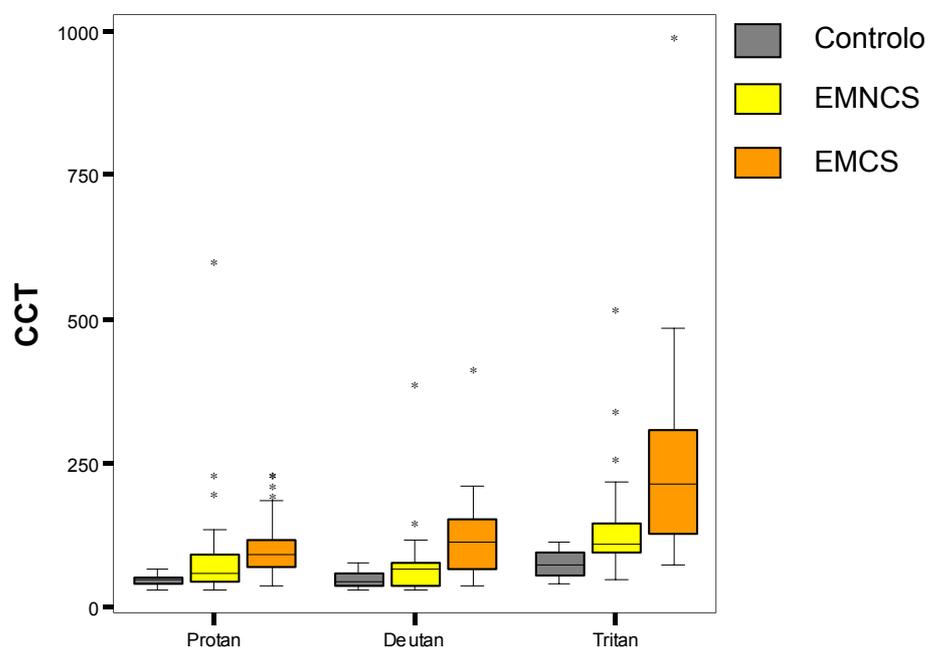


Gráfico 3: Diferenças de discriminação cromática nos três grupos em estudo para cada vector de discriminação.

4.3 Caracterização dos olhos com edema macular (EMNCS e EMCS): Factores discriminantes e correlações

4.3.1 Exploração da relação entre os vários parâmetros e os 2 grupos de olhos em análise (EMNCS e EMCS).

Foram usadas técnicas de segmentação de dados para caracterizar os 2 grupos em estudo (árvores de decisão/classificação – método de CART).

Este tipo de análise permite a identificação dos factores com maior ou menor importância, mas não estabelece qualquer tipo de relação casual entre as variáveis.

Os parâmetros que melhor discriminam os 2 grupos de olhos (EMNCS e EMCS) são por ordem de importância (Gráfico 4 e 5):

- Espessura Retiniana (na parafóvea, fóvea e ponto central);
- BCVA,
- Visão Cromática: → Tritan,
→ Deutan,
→ Protan.

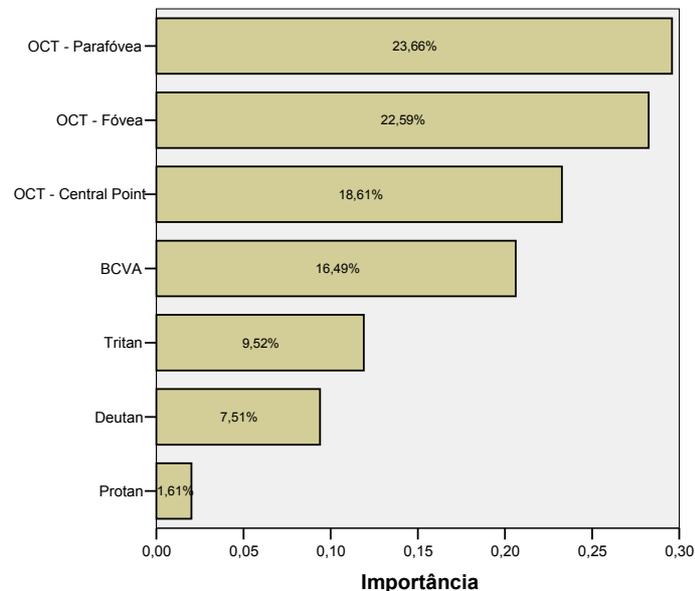


Gráfico 4: Importância relativa das variáveis retidas na árvore de decisão/classificação.

Relativamente à importância da espessura retiniana na discriminação entre grupos, verifica-se que o Ponto Central é o factor menos discriminativo, quando comparado com a espessura obtida para as áreas parafoveal e foveal. (Gráfico 4).

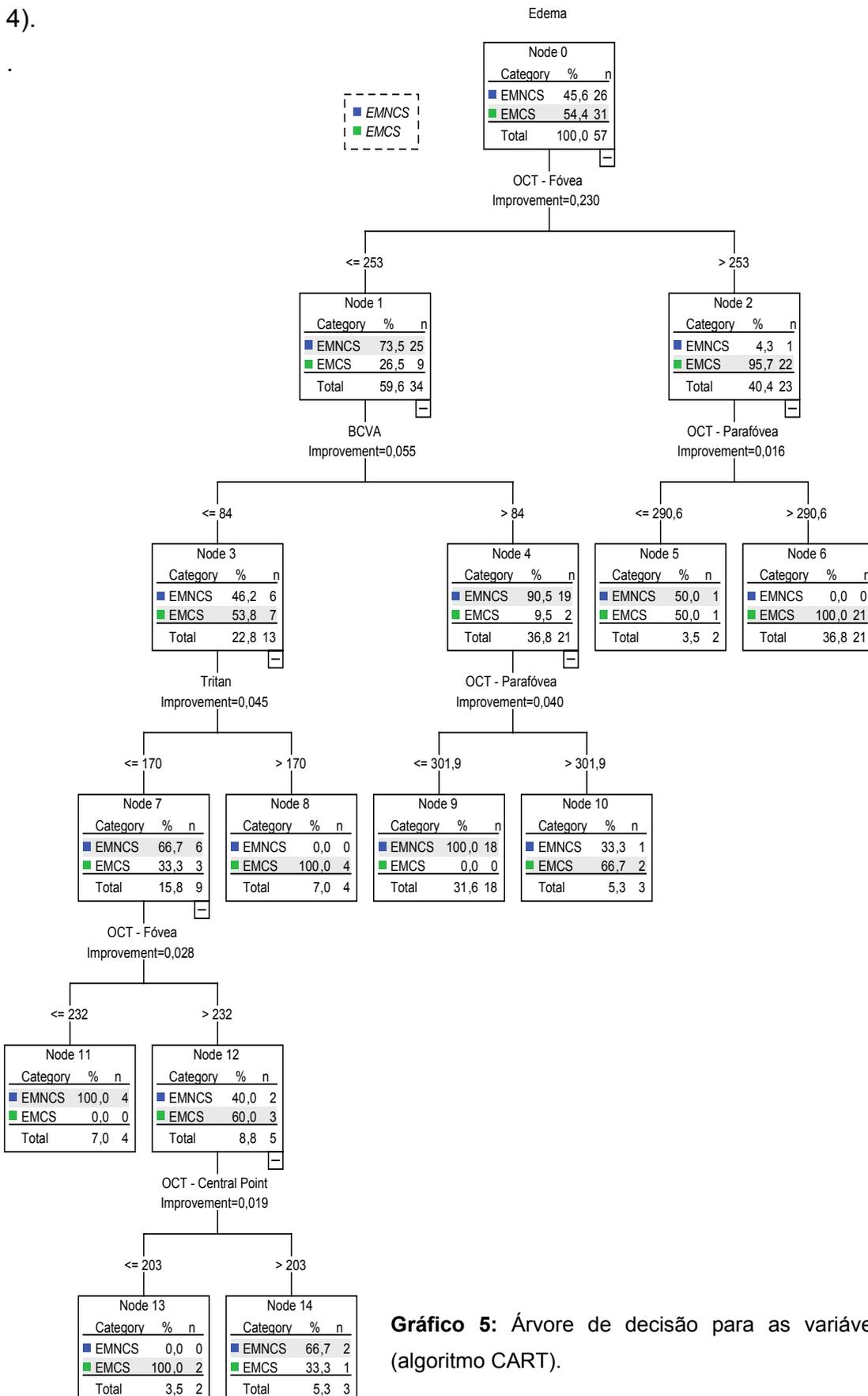


Gráfico 5: Árvore de decisão para as variáveis em estudo (algoritmo CART).

Analisando os segmentos principais da árvore de classificação (Gráfico 5) verifica-se que 96.1% dos olhos (n=25) com EMNCS têm uma espessura retiniana nos 1000 μm centrais $\leq 253 \mu\text{m}$, sendo que 73.1% destes olhos (n=19) têm também uma BCVA > 84 letras (Gráfico 5, Tabela 3).

Verifica-se ainda que 71.0% dos olhos (n=22) com EMCS têm uma espessura retiniana nos 1000 μm centrais $> 253 \mu\text{m}$, sendo que 22.6% dos olhos com EMCS (n=7) têm uma espessura $\leq 253 \mu\text{m}$ e uma BCVA ≤ 84 letras (Gráfico 5, Tabela 3).

	Número total de olhos	OCT – Fóvea (1000 μm)	BCVA
EMNCS	26	$\leq 253 \mu\text{m}$ (25)	> 84 (19)
EMCS	31	$> 253 \mu\text{m}$ (22)	---
		$\leq 253 \mu\text{m}$ (9)	≤ 84 (7)

Erro associado à classificação obtida pela árvore de decisão/classificação: $7.0 \pm 3.4 \%$.

Tabela 3: Classificação dos olhos com EMNCS e EMCS.

Verificou-se que neste trabalho, o valor de espessura retiniana central (1000 μm) obtida por OCT que melhor discrimina o EMNCS e o EMCS é de 253 μm .

Uma vez que a classificação do EM se baseia na definição do ETDRS para EMCS e EMNCS, os resultados obtidos, no que respeita a importância da espessura retiniana na zona central devem-se à escolha desse critério. Assim sendo, o facto dos critérios de ETDRS se basearem numa avaliação subjectiva do EM (retinografias), e não numa avaliação objectiva, como é o caso da avaliação da espessura com o OCT, explica o facto de termos 9 olhos classificados como EMCS pelos critérios ETDRS, que apresentaram espessuras $\leq 253 \mu\text{m}$ nos 1000 μm centrais.

4.3.2 Correlações entre os vários parâmetros.

A correlação entre a BCVA e a espessura retiniana, nos 1000 µm centrais, é moderada ($R=-0.428$, $p < 0.001$) (Tabela 4 e Gráfico 6). A correlação torna-se fraca, e não estatisticamente significativa, quando se consideram os 2 grupos de olhos com EM (EMNCS e EMCS), sendo o coeficiente de correlação mais forte para o ponto central e para os 1000 µm centrais (fóvea) no grupo EMCS, e mais forte na parafóvea (entre os 1000 e os 3000 µm centrais) no grupo EMNCS.

		BCVA					
		RD (n=57)		EMNCS (n=26)		EMCS (n=31)	
OCT	Ponto Central	-0.426	**	-0,050	(NS)	-0,294	(NS)
	Fóvea	-0.428	**	-0,049	(NS)	-0,234	(NS)
	Parafóvea	-0.425	**	-0,261	(NS)	0,020	(NS)
CCT	Protan	-0.302	*	-0,024	(NS)	-0,331	(NS)
	Deutan	-0.391	**	-0,133	(NS)	-0,309	(NS)
	Tritan	-0.250	(NS)	0,075	(NS)	-0,111	(NS)

Tabela 4: Coeficiente de correlação de Spearman entre a BCVA e os restantes parâmetros (OCT e CCT) (** $p < 0.01$; * $p < 0.05$, NS $p > 0.05$).

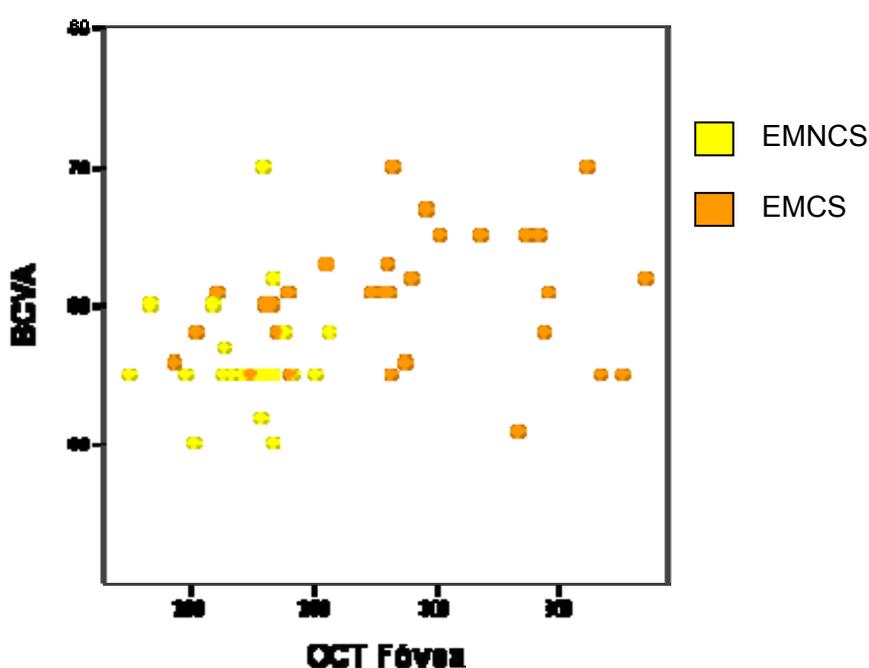


Gráfico 6: Correlação entre Espessura Retiniana (OCT) e BCVA.

Considerando os olhos de acordo com a BCVA (≤ 84 ou > 84 letras), verifica-se que a correlação entre a BCVA e a espessura retiniana aumenta nos olhos com uma BCVA ≤ 84 letras ($R=-0.498$ e $R=-0.493$, para o ponto central e os 1000 μm centrais respectivamente, $p<0.01$) (Tabela 5). O coeficiente de correlação é ainda mais forte se considerarmos os olhos com EMCS ($R=-0.551$ e $R=-0.536$, respectivamente, $p <0.01$).

Nenhuma correlação entre a BCVA e a espessura retiniana foi encontrada nos olhos com uma BCVA > 84 letras.

		BCVA					
		≤ 84			> 84		
		RD (n=32)	EMNCS (n=7)	EMCS (n=25)	RD (n=25)	EMNCS (n=19)	EMCS (n=6)
OCT	Ponto Central	-0.498 **	0.055 (NS)	-0.551 **	-0.045 (NS)	-0.139 (NS)	0.131 (NS)
	Fóvea	-0.493 **	0.182 (NS)	-0.536 **	-0.001 (NS)	-0.065 (NS)	0.131 (NS)
	Parafóvea	-0.380 *	0.200 (NS)	-0.301 (NS)	0.071 (NS)	0.083 (NS)	0.393 (NS)
CCT	Protan	-0.439 *	-0.927 **	-0.301 (NS)	0.081 (NS)	0.014 (NS)	0.655 (NS)
	Deutan	-0.452 **	-0.546 (NS)	-0.362 (NS)	-0.029 (NS)	-0.178 (NS)	0.655 (NS)
	Tritan	-0.049 (NS)	0.018 (NS)	0.043 (NS)	-0.253 (NS)	-0.118 (NS)	-0.655 (NS)

Tabela 5: Coeficiente de correlação de Spearman entre a BCVA e os restantes parâmetros (espessura retiniana (OCT) e visão cromática (CCT)) por grupos de BCVA (** $p<0.01$; * $p<0.05$, NS $p>0.05$).

A visão cromática, por outro lado, correlaciona-se fracamente com a BCVA ($R=-0.302$, $p<0.05$ para o Protan; $R=-0.391$, $p<0.01$ para o Deutan, e $R=-0.250$, NS – $p>0.05$ para o Tritan) (Tabela 4).

No entanto, verifica-se que para os olhos com uma BCVA ≤ 84 letras a correlação entre a BCVA e o Tritan e o Deutan se torna mais forte, passando a ser moderada ($R=-0.439$, $p<0.05$ para o Tritan, e $R=-0.452$, $p<0.01$ para o Deutan) (Tabela 5).

Quando considerados os 2 grupos de olhos, EMNCS e EMSC separadamente, apenas o vector Deutan se correlaciona de forma fraca a moderada com a BCVA ($R=-0.362$, $p> 0.05$) e apenas para o grupo com EMCS e BCVA ≤ 84 (Tabelas 4 e 5).

A visão cromática correlaciona-se positivamente com a espessura retiniana, sendo o Deutan o que maior correlação apresenta (tabelas de correlação no anexo E).

A correlação entre Visão Cromática (CCT) e a espessura retiniana (OCT) é:

Para o vector Protan: (Gráfico 7)

Fraca na fóvea e na parafóvea ($R=0.276$ e $R=0.289$, respectivamente, $p<0.05$)

Para o grupo EMNCS é fraca e não estatisticamente significativa. O resultado mantém-se quando se consideram os olhos com EMNCS e BCVA ≤ 84 ou > 84 letras.

Para o grupo EMCS é fraca na parafóvea ($R=0.371$, $p<0.05$) sendo mais forte para os olhos com BCVA ≤ 84 letras ($R=0.418$, $p<0.05$).

Para o vector Deutan: (Gráfico 8)

Moderada na fóvea e na parafóvea ($R=0.474$, $R=0.426$, respectivamente, $p<0.01$).

Para o grupo EMNCS é fraca e não estatisticamente significativa. O resultado mantém-se quando se consideram os olhos com EMNCS e BCVA ≤ 84 ou > 84 letras.

Para o grupo EMCS é moderada na parafóvea ($R=0.431$, $p<0.05$) sendo mais forte para os olhos com BCVA ≤ 84 letras ($R=0.536$, $p<0.01$). Neste grupo de olhos verifica-se também uma correlação moderada na fóvea ($R=0.434$, $p<0.05$).

Para o vector Tritan: (Gráfico 9)

Fraca na fóvea e na parafóvea ($R=0.312$, $p<0.05$, e $R=0.349$, $p<0.01$, respectivamente).

Para o grupo EMNCS é fraca e não estatisticamente significativa. O resultado mantém-se quando se consideram os olhos com EMNCS e BCVA ≤ 84 ou > 84 letras.

Para o grupo EMCS é fraca e não estatisticamente significativa. A correlação torna-se moderada e estatisticamente significativa para os olhos com BCVA ≤ 84 na fóvea ($R=0.431$, $p<0.05$) e na parafóvea ($R=0.540$, $p<0.01$).

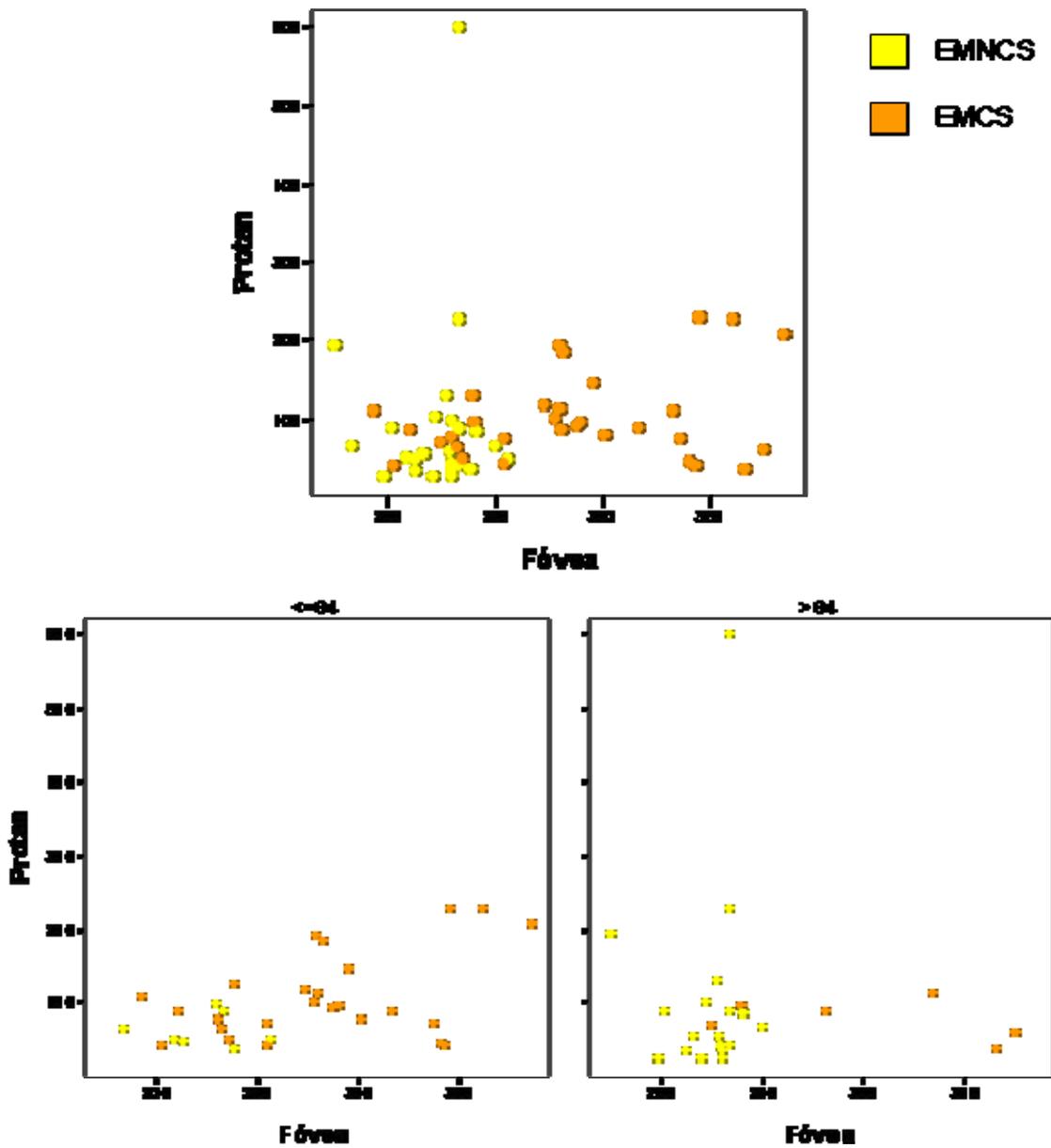


Gráfico 7: Correlações entre o vector Protan e o OCT na Fóvea.

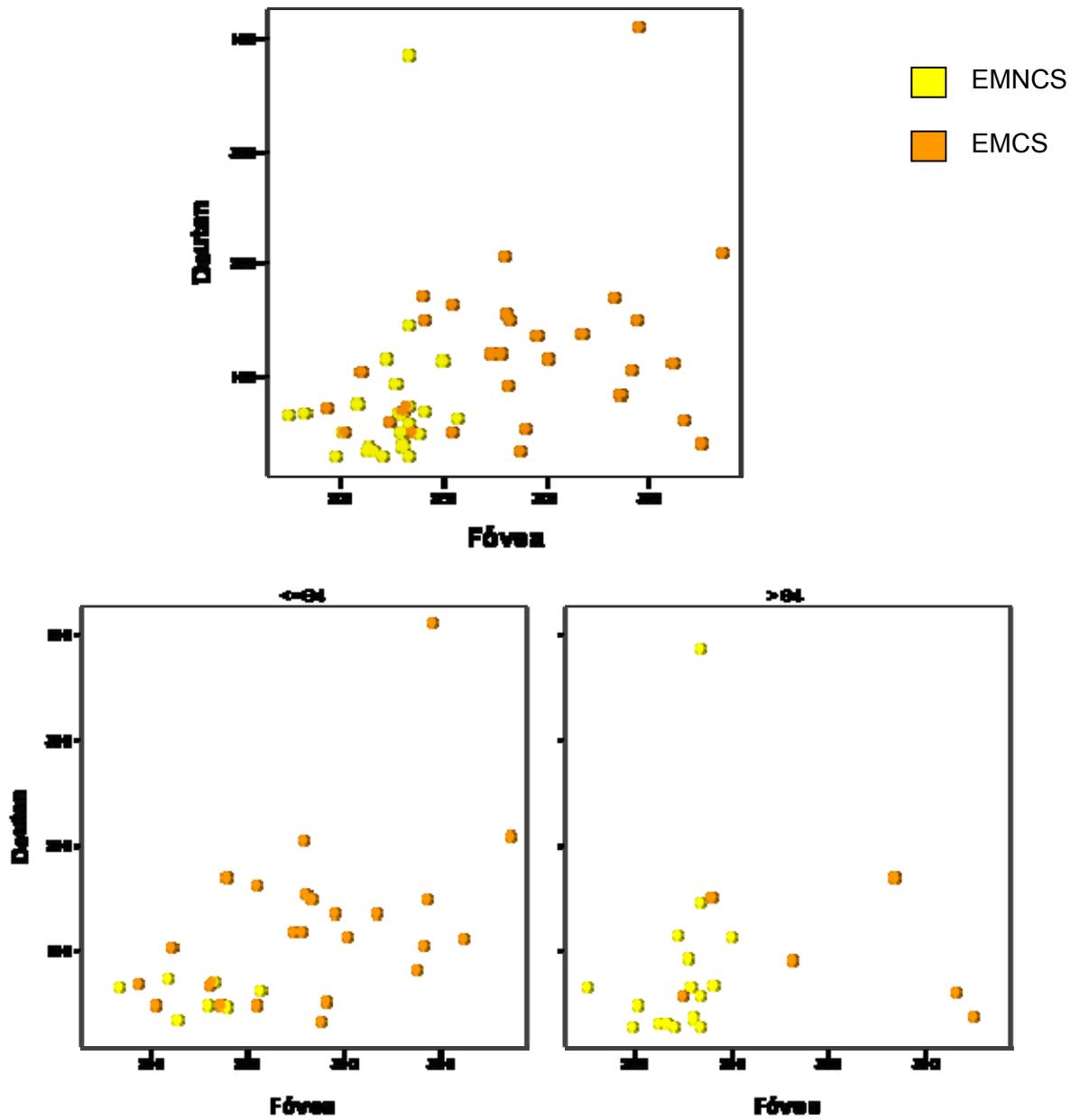


Gráfico 8: Correlações entre o vector Deutan e o OCT na Fóvea.

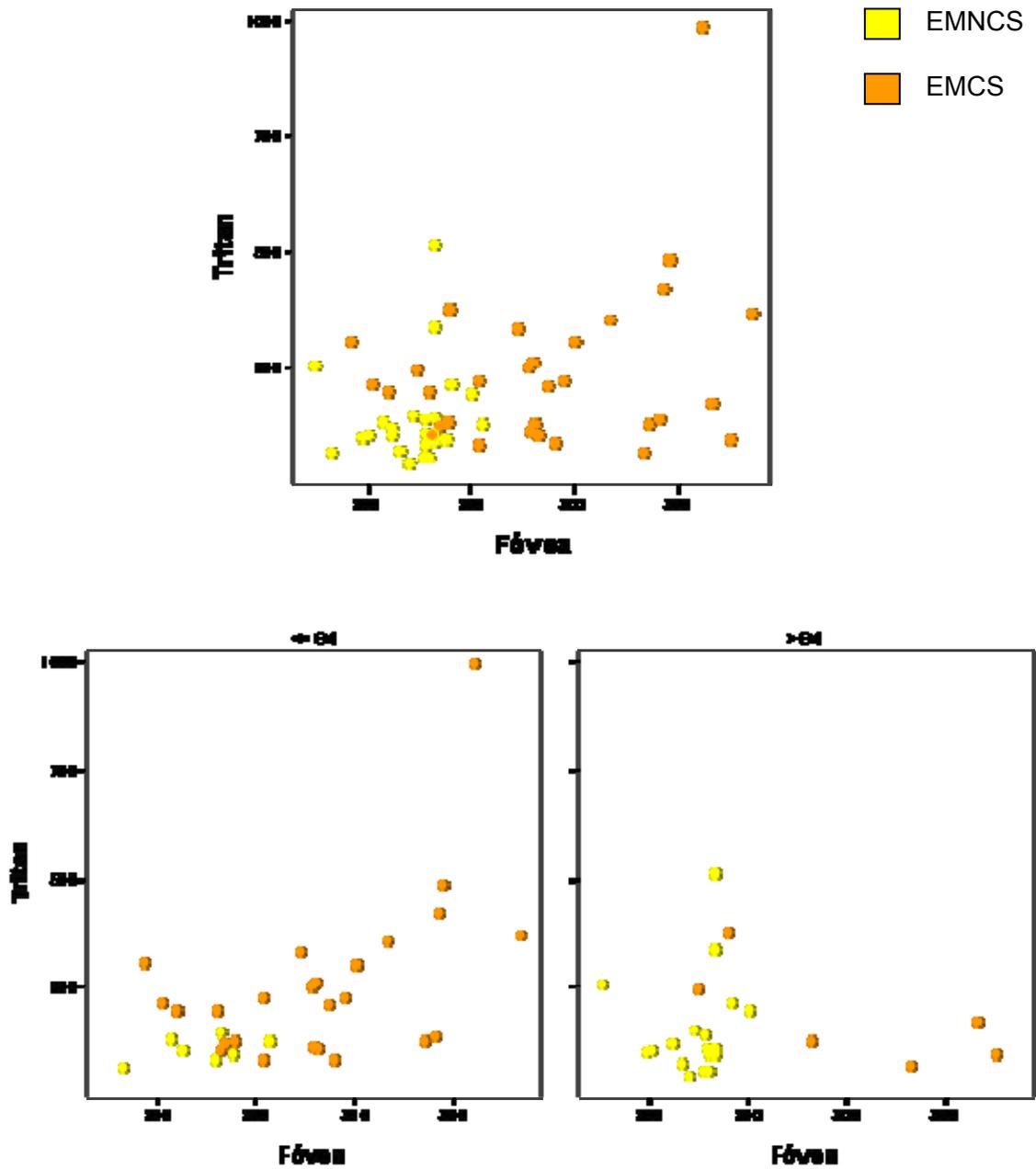


Gráfico 9: Correlações entre o vector Tritan e o OCT na Fóvea.

5. Discussão

A RD é uma patologia ocular com consequências nefastas para a qualidade de vida do indivíduo (Brown, 2002; Sharma, 2005; Hariprasad, 2008). A causa mais frequente de perda de visão é o desenvolvimento de EM (Klein, 1989; Williams, 2004; DRCR Network, 2007).

Sendo o EM a causa de importantes baixas de visão no paciente diabético é determinante a sua detecção precoce através de métodos de avaliação objectivos e fiáveis. Neste sentido é importante também estabelecer que tipo de funções visuais são afectadas pelo EM e com que gravidade. Só assim pode ser considerado o tratamento mais adequado com o objectivo de manter ou evitar a perda de função visual de cada paciente.

O objectivo deste trabalho foi verificar a existência ou não de alterações da visão cromática na presença de EM Diabético utilizando métodos recentes, objectivos e reprodutíveis de avaliação da sensibilidade cromática. Foi também dada particular atenção aos métodos objectivos de avaliação e quantificação da espessura retiniana como o OCT, e à correlação deste com parâmetros funcionais da visão (BCVA e Visão Cromática).

Actualmente a classificação que ainda é largamente aceite para o EM é a classificação segundo ETDRS (ETDRS report nº10, 1991). Baseado em fotografias estereoscópicas do fundo do olho este método é considerado subjectivo e dependente de variáveis como a experiência do classificador ou a qualidade das imagens. No entanto, com o aparecimento de técnicas de imagem como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) passou a ser possível uma quantificação objectiva da espessura retiniana e uma detecção precoce do EM. Neste sentido, vários são os estudos que comparam estes dois métodos a fim de estabelecer correlações ou identificar disparidades (Hee, 1998; Brown, 2004; Browning, 2004).

Brown et al (Brown, 2004), considerando valores de espessura foveal obtidos por OCT, normais quando $\leq 200 \mu\text{m}$, concluiriam que nos olhos com

espessuras foveais entre 201 e 300 μm (espessamento ligeiro), apenas 14% estavam em concordância com a classificação ETDRS. Browning et al (Browning, 2004) concluíram haver uma percentagem de erro na ordem dos 58%-90% entre a detecção do EM pela observação clínica e a detecção do EM pelo OCT.

Os resultados do presente trabalho vão de encontro aos anteriormente obtidos. Dos 31 olhos classificados como EMCS, segundo critérios ETDRS, 9 (29,03%) revelaram pelo método objectivo de OCT espessuras $<253 \mu\text{m}$ na área foveal (“valor de corte” obtido pelas árvores de decisão que melhor discrimina EMNCS de EMCS na amostra do presente estudo). Tal facto confirma a validade do OCT para identificar objectivamente a presença de EM, assim como para distinguir EMNCS e EMCS.

No que diz respeito à correlação entre estrutura e função, estudos como o DRCR Network (DRCR Network, 2007) compararam resultados do OCT e BCVA em pacientes diabéticos com EM encontrando correlações fracas a moderadas. O estudo da DRCR Network concluiu também que a espessura do ponto central foveal foi o parâmetro do OCT que melhor se correlacionou com a AV e que se revelou preditivo para a evolução da mesma. Foram também obtidas correlações semelhantes noutros estudos (Otani, 2001; Bandello, 2005).

No presente trabalho verificou-se que os factores que mais contribuem para a discriminação entre os 2 grupos de EM são a espessura retiniana (por estar implícita nos critérios de selecção dos grupos) e a BCVA. Demonstrou-se uma correlação moderada entre a BCVA e a espessura tanto na área dos 1000 μm centrais ($R=-0,428$; $p < 0,001$) como para o ponto central foveal ($R=-0,426$; $p < 0,001$), não havendo diferenças significativas entre estes dois métodos de análise de informação obtidos com o *Stratus OCT 3*.

É de assinalar no entanto que alguns casos se afastam desta correlação. Sete olhos com EMNCS apresentaram scores de BCVA mais baixos (≤ 84 letras) e 6 casos de EMCS apresentaram scores de BCVA mais elevados (> 84 letras). Tal facto revela que outros factores devem ser tomados em consideração,

nomeadamente a duração da diabetes de cada indivíduo, a idade, a maior ou menor cronicidade do EM com lesões mais ou menos acentuadas dos fotorreceptores que justificariam uma pior AV, o nível de isquémia macular que possa estar presente, o nível de derrame macular detectado pela angiografia, entre outros (DRCR Network, 2007). Ou ainda, como estudos recentes indicam (Vujosevic, 2006) o papel que a degenerescência neuronal que parece acontecer na retina devido à RD poderá desempenhar na função visual destes indivíduos.

Foram também analisadas as correlações entre a visão cromática e o EM com o objectivo de verificar se o parâmetro funcional da visão se correlaciona ou não com o aumento de espessura retiniana mesmo nas fases iniciais. Vários trabalhos têm sido apresentados nesse sentido. Em 1985, Bresnick et al descreveram a existência de uma diferença significativa nos *scores* de discriminação cromática em pacientes diabéticos usando o teste Farnsworth-Mussel 100-hue. O vector de discriminação cromática mais alterado foi o vector Tritan, sendo a diferença de quase o dobro entre pacientes com EM e pacientes sem EM. Gualtieri (Gualtieri, 2004), num trabalho recente usando o mesmo teste de visão cromática do presente trabalho (CCT) em pacientes diabéticos do Tipo 2, identificou perdas de discriminação cromática nos eixos Protan, Deutan e Tritan na ordem dos 50%, 37% e 28%, respectivamente. Trabalhos recentes como o de Feitosa-Santana et al (Feitosa-Santana, 2005) apontam como possível razão para as alterações cromáticas em pacientes diabéticos Tipo 2 uma redução da sensibilidade dos fotorreceptores e atribuem-lhe como possível causa a redução do fornecimento de oxigénio.

Os resultados deste trabalho estão de acordo com a literatura. Verificaram-se perdas de visão cromática tanto nos indivíduos com EMNCS como nos indivíduos com EMCS. De um modo geral, todos os eixos de discriminação cromática se encontram alterados na amostra em estudo, mas as diferenças são principalmente para o grupo com EMCS e nos eixos Tritan e Deutan, responsáveis pela discriminação dos comprimentos de onda curtos (azuis) e médios (verdes).

O eixo Tritan revelou uma maior alteração no comprimento do seu vector para o grupo com EMCS (3 vezes superior comparativamente ao grupo de controlo), embora o grupo EMNCS também revele alterações deste vector (1,5 vezes superior aos valores do grupo de controlo).

Ao analisar o vector Deutan verificaram-se resultados semelhantes, mas de forma menos acentuada. Para o grupo EMCS os valores de discriminação deste vector foram 2,6 vezes superiores ao valor de referência da população normal. Para o grupo com EMNCS os valores de discriminação revelaram-se 2 vezes superiores aos encontrados para o grupo de controlo.

De forma a verificar se estas diferenças entre grupos eram suficientes para estabelecer uma correlação entre a visão cromática e a espessura retiniana, foram analisados os níveis de correlação entre a espessura e os dois parâmetros funcionais em estudo (visão cromática e BCVA).

Os resultados apresentados verificaram que existe correlação entre a visão cromática (para os vectores Tritan e Deutan) e a espessura retiniana na fóvea (1000 μm) e que esta é forte para os pacientes com EMCS e BCVA mais baixas. Para os pacientes com EMNCS e BCVA elevadas não se verificaram correlações directas entre a espessura e a visão cromática, podendo concluir-se apenas que existem diferenças significativas dos valores de discriminação cromática quando comparados com o grupo de controlo mas que nesta amostra, não se correlacionam com as variáveis estruturais em estudo.

É importante assinalar que nos casos descritos de doentes em que a espessura não explicou a BCVA obtida (casos com EMCS e boa BCVA e casos com EMNCS e baixa BCVA), se obteve uma forte correlação entre a visão cromática e a AV podendo este parâmetro ser mais representativo da integridade celular dos fotorreceptores. No entanto, o número de casos nestas circunstâncias é reduzido, sendo esta correlação estatisticamente não significativa. Esta tendência deverá ser confirmada em trabalhos futuros realizados com uma amostra maior de pacientes destes subgrupos.

Em resumo, estes factos parecem ser relevantes em termos da utilidade destes vectores de discriminação cromática (Tritan e Deutan) como biomarcadores. No entanto, a literatura descreve que as alterações no vector Tritan estão fortemente correlacionadas com o aparecimento de opacidades do cristalino. Estando descrito (Hardy, 1994) que a Diabetes poderá aumentar o risco para desenvolver opacidades do cristalino, não se sabe até que ponto a discriminação deste vector não poderá ser afectada por esse factor.

Por outro lado, em relação ao vector Deutan, poucos dados existem acerca da influência e eventual causa de uma correlação deste vector com a presença de alterações retinianas relacionadas com a Diabetes. As correlações entre este vector e a AV ou a espessura retiniana revelaram-se mais fortes do que para os outros vectores. Não havendo registos de que a discriminação cromática deste vector seja influenciada por factores externos, poderá ser objecto de futuros estudos a fim de se conhecer se será o que melhor caracteriza uma perda funcional da visão cromática em pacientes diabéticos.

Em suma, os objectivos propostos foram, em grande parte, alcançados. Com o presente trabalho foi possível caracterizar o EMCS e o EMNCS com base em métodos de diagnóstico fiáveis que permitiram quantificar objectivamente o EM e quantificar objectivamente as alterações da visão cromática presente nos pacientes com RDNP. Foi possível correlacionar alterações estruturais com alterações funcionais mesmo em estádios precoces do EM.

6. Conclusões e Perspectivas Futuras

O presente estudo demonstrou ser possível a caracterização do EM baseada em técnicas objectivas de quantificação dos parâmetros estruturais e funcionais. O OCT, como método objectivo, verificou ser mais sensível na detecção de aumentos de espessura na região foveal (1000 μm centrais) do que o método subjectivo de detecção de EM, segundo critérios ETDRS e baseado na observação clínica ou em fotografias estereoscópicas.

O OCT demonstrou correlacionar-se com a AV (BCVA) de forma moderada, na área foveal (1000 μm). No entanto, uma análise com uma amostra maior deve ser considerada.

A tecnologia utilizada para avaliar a visão cromática da amostra em estudo permitiu identificar de forma precisa os vectores de discriminação mais afectados no EM Diabético, sendo eles o Tritan e o Deutan.

A avaliação da visão cromática foi possível através do Cambridge Colour Test, um teste computadorizado que garante a reprodutibilidade dos resultados nas várias utilizações e de indivíduo para indivíduo. Pelas suas características evita efeitos de memorização por parte do paciente e adapta-se às suas respostas de forma a serem obtidos resultados fiáveis e representativos do defeito cromático de cada um. Dado que quantifica o défice em termos das unidades de espaço de cor em cada vector, proporciona informação quantitativa importante quando se avaliam perdas ou ganhos de visão cromática nos diferentes eixos de confusão e consequentes canais de processamento de cor.

Desta forma, as correlações que foram encontradas neste trabalho com os vectores Tritan e Deutan podem ter utilidade para rastrear possíveis perdas funcionais nos pacientes com RD tanto em fases iniciais e sem perdas de AV como em estádios mais avançados. Investigações futuras com amostras maiores e estádios ainda mais precoces de RD serão no entanto necessárias a fim de confirmar as alterações do vector Deutan e as razões possíveis para estas alterações. Será importante investigar também que outros factores,

independentes da Diabetes, podem influenciar a discriminação cromática deste vector.

A avaliação da visão cromática em estádios ainda mais precoces de RD, sem presença de alterações da espessura retiniana, deve ser considerada como objectivo para futuros trabalhos. Seria importante investigar em que momento as alterações cromáticas têm início e que factores estruturais estão associados a elas.

7. BIBLIOGRAFIA

1. BACHMANN MO and NELSON SJ. *Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model.* Jr Epidemiol Community Health 1998; 52:45-52.
2. BANDELLO F, POLITO A, DEL BORRELLO M, et al. *“Light” versus “classic” laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema.* Br J Ophthalmol 2005; 89: 864-870.
3. BARBER AJ. *A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye.* Elsevier, Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2003; 27: 283-90.
4. BRENISCK GH, CONDIT RS, PALTA M, et al. *Association of Hue Discrimination Loss and Diabetic Retinopathy.* Arch Ophthalmol 1985; 103: 1317-1324.
5. BROWN M, BROWN G, SHARMA S, et al. *Quality of Life With Visual Acuity Loss From Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration.* Arch Ophthalmol 2002; 120: 481-484.
6. BROWN JC, SOLOMON SD, BRESSLER SB, et al. *Detection of Diabetic Foveal Edema: Contact Lens Biomicroscopy Compared With Optical Coherence Tomography.* Arch Ophthalmol 2004; 122: 330-305.
7. BROWING DJ, McOWEN M, BOWEN R; et al. *Comparison of the Clinical Diagnosis of Diabetic Macular Edema with Diagnosis by Optical Coherence Tomography.* Ophthalmol. 2004; 111: 712 – 715.
8. BROWING DJ. *Diabetic Macular Edema: a critical review of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) series and subsequent studies.* Compr Ophthalmol Update. 2000; 1:69-83.
9. BIRCH J and HAMILTON AM. *Xenox arc and argon laser photocoagulation in the treatment of diabetic disc neovascularization. Part 2. Effect on colour vision.* Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1981; 101:93 – 99.

10. CAMPOS SH, FORJAZ V, LAJOS KR, et al. *Quantitative Phenotyping of Chromatic Dysfunction in Best Macular Dystrophy*. Arch Ophthalmol 2005; 123: 944-949.
11. CASTELO-BRANCO M, FARIA P, FORJAZ V, et al. *Simultaneous Comparison of relative damage to Chromatic Pathways in Ocular Hypertension and Glaucoma: Correlation with clinical measures*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 499-505.
12. CASTILLO, JMB; SALVADOR, JLP; SANCHEZ, JB; et al. *Manual Básico de Electrofisiología Ocular – Sus Aplicaciones en la práctica clínica*. Capítulo I. Madrid: MAC LINE S.L., 2002, 11-15.
13. CATIER A, TADAYONI R, PAQUES M, et al. *Characterization of Macular Edema From Various Etiologies by Optical Coherence Tomography*. Elsevier, 2005; 140, nº 2; 200.e1- 200.e7.
14. CHO N, POULSEN GL, VER HOEVE JN, NORK MT, *Selective Loss of S-Cones in Diabetic Retinopathy*. Arch Ophthalmol. 2000; 118:1393-1400.
15. CUNHA-VAZ JG, SHAKIB M and ASHTON N. *Studies on the Permeability of the Blood-Retinal Barrier. I. On the Existence, Development, and Site of a Blood-retinal Barrier*. Br. J. Ophthal. 1966; 50: 441-453.
16. CUNHA-VAZ JG and MAURICE DM. *The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina*. J. Physiol. 1967; 191:467-486.
17. CUNHA-VAZ JG, FARIA DE ABREU JR, CAMPOS AJ. *Early Breakdown of the Blood-Retinal Barrier in Diabetes*. Br. J. Ophthal. 1975; 59: 649-656.
18. CUNHA-VAZ JG, *Retinopatía Diabética*; Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Coimbra, 1992, 16-93.
19. CUNHA-VAZ JG, BERNARDES R, et al. *Nonproliferative retinopathy in Diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes*. Progress in Retinal and Eye Research 2005; 24: 355-377.
20. DAVIS M, BRESSLER S, AIELLO L, et al. *Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: 1745-1752.

21. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. *The relationship of glyceemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. Diabetes. 1995; 44: 968-83.
22. DE VALLOIS R and DE VALLOIS K, SWITKES E, et al. *Hue Scaling of Isoluminant and Cone-specific Lights*. Vision Res. 1997; 37: 885-897.
23. DE VALLOIS R, DE VALLOIS K and MAHON L. *Contribution of S Opponent Cells to Color Appearance*; PNAS 2000; 97: 512-517.
24. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK GROUP. *Relationship between Optical Coherence Tomography – measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema*. Ophthalmology 2007; 114: 525-536.
25. DI MARIO U, PUGLIESE G. *15th Golgi lecture: from hyperglycaemia to the dysregulation of vascular remodelling in diabetes*. Diabetologia 2001; 44: 674-692.
26. DONG LM, HAWKINS B and MARSH M. *Consistency Between Visual Acuity Scores Obtained at Different Test Distances*. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1523-1533.
27. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 1 – Photocoagulation for Diabetic Macular Edema*. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-1806.
28. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 2 – Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema*. Ophthalmology 1987; 94: 761-774.
29. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 5 – Detection of Diabetic Macular Edema: Ophthalmoscopy versus Photography*. Ophthalmology 1989; 96: 746-751.
30. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 7 – Early Treatment Diabetic Retinopathy*

- Study Design and Baseline Patient Characteristics*. Ophthalmology 1991; 98: 741-756.
31. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 10 – Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs – An Extension of the Modified Airlie House Classification*. Ophthalmology 1991; 98: 786-806.
 32. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 11 –Classification of Diabetic Retinopathy from Fluorescein Angiograms*. Ophthalmology 1991; 98: 807-822.
 33. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. *ETDRS Report N. 12 –Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy*. Ophthalmology 1991; 98: 823-833.
 34. FARIA DE ABREU JR. *Retinopatia Diabética – Contribuição para o Estudo da Permeabilidade da Barreira Hemato-Retiniana em Jovens*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1998.
 35. FEITOSA-SANTANA C, SILVEIRA LC and VENTURA DF. *Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão*. São Paulo: Editora IP-USP (NeC) , 2007.
 36. FEITOSA-SANTANA C, OIWA NN, PARAMEI G, et al. *Color Space Distortions in Patients with type 2 Diabetes mellitus*. Visual Neuroscience 2006; 23: 663-668.
 37. FERRIS FL, KASSOFF A, BRESNICK G and BAILEY I. *New Visual Acuity Charts for Clinical Research*. American Journal of Ophthalmology 1982; 94:91-96.
 38. FERRIS FL, FREIDLIN V, KASSOFF A, et al. *Relative Letter and Position Difficulty on Visual Acuity Charts From the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. American Journal of Ophthalmology 1993; 116: 735-740.
 39. FONG DS, BARTON FB, BRESNICK GH. *Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 15*. Am J Ophthalmol 1999; 128: 612-617.

40. FONG DS, FERRIS FL, DAVIS MD, et al. *Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.* Am J Ophthalmol 1999; 127:137- 41.
41. GREENSTEIN V, CHEN H, HOOD DC, HOLOPIGIAN K, SEIPLE W, CARR RE. *Retinal Function in Diabetic Macular Edema after Focal Laser Photocoagulation.* Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2000; 4: 3655-3664.
42. GREENSTEIN V, SARTER B, HOOD D, NOBLE K, CARR R. *Hue discrimination and S-cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990; 31:1008-1014.
43. GOEBEL W, KRETZCHAMAR-GROSS T. *Retinal Thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT).* Retina 2002; 22:759-767.
44. GRAY H, BANNISTER LH, BERRY MM, WILLIAMS PL. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine & Surgery.* 38th Edition. Oxford: Churchill Livingstone, 1995,1333-1347
45. GUALTIERI M. *Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabete melito: avaliação psicofísica e eletrofisiológica.* Tese de Mestrado. Instituto de Psicologia da Universidade de S. Paulo, 2004.
46. HARDY KJ, LIPTON J, SCASE MO, et al. *Detection of Colour Vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas.* Br J Ophthalmol 1992; 76: 461-464.
47. HARDY KJ, et al. *Effect of Diabetes associated increase in lens optical density on color discrimination in insulin dependent Diabetes.* Br J Ophthalmol 1994; 78: 754-756.
48. HARIPRASAD SM, MIELER WF, GRASSI M, et al. *Vision-related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Oedema.* Br J Ophthalmol 2008; 92: 89-92.

49. HEE M, PULIAFITO C, DUKER J, et al. *Topography of Diabetic Macular Edema with Optical Coherence Tomography*. *Ophthalmol* 1998; 105: 360-370.
50. HENDRICKSON A. *Organization of the adult primate fovea*. In: *Macular Degeneration*. Penfold P. and Provis J. Berlin: Springer. 2005, 1-23.
51. HOTTA N. *New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition*. *Nagoya J Med Sci*. 1997; 60:89-100.
52. KLEIN R, MOSS SE, KLEIN BE, et al. *The Wiscconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of Macular Edema*. *Ophthalmol* 1989; 96:1501-1510
53. LANG GK, et al. *Retina in: Ophthalmology – A pocket Textbook Atlas*. Lang, G.K.. Chapter 12. New York: Thieme, 2000, 299-318.
54. LEE BB. *Receptive Field Structure in the Primate Retina*. *Vision Res*. 1996; 36: 631-644.
55. LOBO C, BERNARDES R, CUNHA-VAZ J. *Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 Diabetes*. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1364-1369.
56. LOBO C, BERNARDES R, FARIA DE ABREU J, CUNHA-VAZ J. *One-year followup of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 Diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy*. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1469-1474.
57. LOBO C, BERNARDES R, FIGUEIRA J, FARIA DE ABREU J, CUNHA-VAZ J. *Three-year follow-up study of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 Diabetes mellitus and mild nonproliferative diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 211-217.
58. LOBO C, BERNARDES R, SANTOS F, CUNHA-VAZ J. *Mapping retinal fluorescein leakage with confocal scanning laser fluorometry of the human vitreous*. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 631-637.

-
59. MAÁR N, TITTL M, STUR M, et al. *A new colour vision arrangement test to detect functional changes in diabetic macular oedema*. Br J Ophthalmol 2001; 85: 47-51.
60. MACKAY AW. *Neurofisiologia sem Lágrimas*. Capítulo 14. Lisboa: Fundação Calouste Glubenkian, 1999, 83-90.
61. MACKAY AW. *Neurofisiologia sem Lágrimas*. Capítulo 15. Lisboa: Fundação Calouste Glubenkian, 1999, 91-100.
62. MACKAY AW. *Neurofisiologia sem Lágrimas*. Capítulo 16. Lisboa: Fundação Calouste Glubenkian, 1999, 101-106.
63. MASSIN P, DUGUID G, ERGINAY A, et al. *Optical Coherence Tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy*. Am J Ophthalmol 2003; 135: 169-17.
64. MIDENA E. *Fundus Perimetry-Microperimetry: An introduction* In: *Perimetry and the Fundus – An Introduction to Microperimetry*. Midena, E. Chapter 1. Grove Road: Slack Incorporated, 2007, 1-5.
65. MIDENA E, PIETRO PR, CONVENTO E. *Liquid Crystal Display Microperimetry* In: *Perimetry and the Fundus – An Introduction to Microperimetry*. Midena, E. Chapter 2.2. Grove Road: Slack Incorporated, 2007, 15-25.
66. MIDENA E, SEGATO T, BOTTIN G, PIERMAROCCHI S and FREGONA I. *The effect on the macular function of laser photocoagulation for diabetic macular edema*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1992; 230: 162- 165
67. MOLLON JD, REGAN BC. *Cambridge Colour Test Handbook*; 2000.
68. MORI F, ISHIKO S, KITAYA N, et al. *Use of Scanning Laser Ophthalmoscope Microperimetry in Clinically Significant Macular Edema I Type 2 Diabetes Mellitus*. Jpn J Ophthalmol 2002; 46: 650-655.
69. NUNES S, BERNARDES RC, DUARTE L, CUNHA-VAZ J. *Identification of Different Phenotypes of Mild Non Proliferative Retinopathy of Type 2 Diabetes Using Cluster and Discriminant Mathematical Analysis*. Poster Apresentado no ARVO em Fort Lauderdale, EUA; 2006.

-
70. ONG GL, RIPLEY LG, NEWSOM RSB, et al. *Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision*. Br J Ophthalmol 2003; 87: 747-752.
 71. OSTERBERG GA. *Topography of the layer of the rods and cones in the human retina*. Acta Ophthalmol 1935; 6 (Suppl.13: 1-102).
 72. OTANI T and KISHI S. *Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema*. American Journal of Ophthalmology 2001; 131: 50-54.
 73. PILOTTO E and MIDENA E. *Scanning Laser Microperimetry* In: *Perimetry and the Fundus – An Introduction to Microperimetry*. Midena, E. Chapter 2.1. Grove Road: Slack Incorporated, 2007, 7-12.
 74. ROY MS, GUNKEL RD, PODGOR MJ, et al. *Color Vision Defects in Early Diabetic Retinopathy*, Arch Ophthalmol 1986; 104: 225-228.
 75. RYAN SJ, HINTON DR, SCHACHAT AP, WILKINSON P. *Retina*. 4th Edition. New York: Elsevier, Mosby, Saunders.
 76. SADDA S, TAN O, WALSH A, SCHUMAN J. *Automated Detection of Clinically Significant Macular Edema by Grid Scanning Optical Coherence Tomography*. Ophthalmol 2006; 113: 1187-1196.
 77. SANTOS AR. *Optical Coherence Tomography Course*. Lectured at the European Society of Ophthalmic Nurses and Technicians Annual Meeting. Stockholm, September 9, 2007.
 78. SANDER B and LUND-ANDERSEN H. *Vitreous Fluorometry* In: *Introduction to Ocular Fluorometry*. Docchio, F. Chapter 11, Coimbra: European Concerted Action on Ocular Fluorometry – EuroEye,1997,125-138
 79. SCHEIMAN M, SCHEIMAN M, WHITTAKER SG. *Low vision Rehabilitation – A Practical Guide for Occupational Therapists*. Chapter 3, Thorofare: Slack Incorporated, 2007
 80. SCHUMAN J, PULIAFITO C, FUJIMOTO J. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Second Edition. Thorofare: Slack Incorporated; 2004.

81. SHAKIB M and CUNHA-VAZ JG. *Studies on the Permeability of the Blood-Retinal Barrier. IV. Junctional Complexes of the Retinal Vessels and their Role in the Blood-retinal Barrier.* Br J Ophthalmol. 1966; 5: 229-234.
82. SHARMA S, OLIVER-FERNANDEZ A, LIU W, et al. *The Impact of Diabetic Retinopathy on Health-related Quality of Life.* Curr Opin Ophthalmol. 2005; 16: 155-159.
83. SILVA MF, FARIA P, REGATEIRO FS, et al. *Independent patterns of damage within mango-, parvo-, and koniocellular pathways in Parkinson's disease.* Brain 2005; 128: 2250-2259.
84. SPSS – Classification trees. SPSS Inc. (ISBN: 1-56827-354-1), 2004b.
85. SRINIVAS RS, TAN O, WALSH AC. *Automated Detection of Clinically Significant Macular Edema by Grid Scanning Optical Coherence Tomography.* Ophthalmol. 2006; 113:1187e1-1187e12.
86. SWINSCOW TDV and CAMPBELL MJ, *Statistics at Square One.* BMJ Books, London, 2002.
87. VANDER JF. *Diabetic Retinopathy* In: *RETINA – Color Atlas & Synopsis of Clinical Ophthalmology, Wills Eye Hospital. Ho Allen C.; Brown G.C.; McNamara, J.A.; et al. Chapter 3. 1st Edition.* Berkshire: McGraw-Hill Professional, 2003, 54-75.
88. VERDON W and ADAMS A. *Color Vision* In: *The Psychophysical Measurement of Visual Function.* Norton, T.T.; Corliss D.A.; Bailey J.E.. Chapter 8. Paris: Butterworth Heinemann, 2002, 219-287.
89. VUJOSEVIC S, MIDENA E, PILOTTO E, et al. *Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings.* IOVS 2006; 47; 3044-3051.
90. YOUNG T. *The Bakerien lecture: On the Theory of light and colours,* *Philosophical Transactions of the Royal Society London,* 1802; 92:12-48.
91. WILLIAMS R, AIREY M, BAXTER H, et al. *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review.* Eye 2004; 18, 963-983.

92. WILLIAMSON JR, CHANG K., et al. *Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications*. Diabetes 1993; 42; (6), 801-13.
93. WILKINSON CP, FERRIS FL, KLEIN RE, et al. *The Global Diabetic Retinopathy Project Group; Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales*. Ophthalmology 2003; 110: 1677-1682.

Outras Referências:

Páginas de Internet referenciadas:

(Acedidas desde Dezembro de 2007)

<http://www.vectorvision.com/>

<http://www.nidek.com/>

<http://precision-vision.com/index.cfm/category/44/revised-2000-series-etdrs-charts---4-meters>

<http://precision-vision.com/index.cfm/category/67/color-vision-tests>

<http://www.nature.com/index>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Chromaticity>

<http://webvision.med.utah.edu/anatomy.html>

8. Anexos

A – Classificação da RD

Nível	Gravidade	Definição
10	Sem Retinopatia	Ausência de Retinopatia
21	RDNP Muito Ligeira	Só Microaneurismas (MA)
31	RDNP Ligeira	MA + Exsudados Duros (ED) e moles (EM), Hemorragias da retina ligeiras, loops venosos
41	RDNP Moderada Ligeira	MA + ligeiras anomalias microvasculares intrarretinianas (IRMAS) e moderados EM
47	RDNP Moderada	IRMAS mais extensos, EM, Embainhamento Venoso (EV) 1 quadrante
53	RDNP Grave	Hemorragias graves em 4 quadrantes, EV em 2 ou mais quadrantes, IRMAS graves pelo menos 1 quadrante
61	RDP Ligeira	NVE < 0,5 disco área (DA) 1 ou mais quadrantes
65	RDP Moderada	NVE ≥ 0,5 disco área (DA) 1 ou mais quadrantes ou VVD < 0,25-0,33 DA
71-75	RDP Alto Risco	NVD ≥ 0,25 - 0,33 DA e/ou Hemorragias vítreo
81-85	RDP Avançada	Fundo parcialmente obstruído

Tabela 6: Classificação modificada da Airlie-House

Graus	Níveis
1	10/10
2	20/ <20
3	20/20
4	35/ <35
5	35/35
6	43/ <43
7	43/43
8	47/ <47
9	47/47
10	53/ <53
11	53/53
12-23	≥ 61/ <61

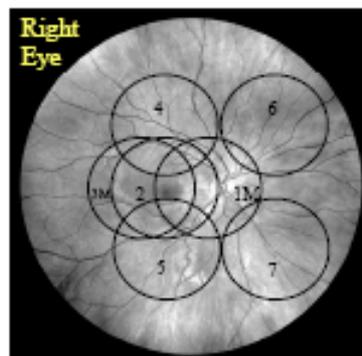


Figura 39: Esquema dos 7 campos fotográficos para OD, segundo classificação Airlie House.

Tabela 7: Graus de Gravidade

Grau de gravidade	Fundo Ocular
Sem Retinopatia	Sem Anomalias
RDNP Ligeira	Só Microaneurismas (MAs)
RDNP Moderada	Mais que MAs mas menos que na RDNP grave
RDNP Grave (um dos seguintes)	1.>20 hemorragias em cada quadrante;
	2. Embainhamento Venoso em 2 ou mais quadrantes
	3. IRMAs em 1 ou + quadrantes
	4. Sem Retinopatia Proliferativa
RDP	Neovascularização ou Hemorragia Pré-retiniana ou vítrea

Tabela 8: Classificação simplificada – Global Diabetic Retinopathy Group

B – Tabela de Dados da amostra em estudo.

ID	Grupo	Edema	Idade	BCVA	OCT						CCT		
					1.F	2.S	3.T	4.I	5.N	1000-3000	Protan	Deutran	Tritan
1	RD	EMNCS	65	83	214	313	306	312	315	311,5	48	36	101
2	RD	EMNCS	65	85	213	312	306	308	305	307,75	33	33	120
3	RD	EMNCS	68	85	199	278	260	267	275	270	26	29	99
4	RD	EMNCS	65	82	239	304	285	294	299	295,5	35	48	93
5	RD	EMNCS	65	90	234	299	284	285	302	292,5	42	30	92
6	RD	EMCS	56	80	233	291	274	293	285	285,75	63	72	101
7	RD	EMCS	56	84	194	268	265	265	268	266,5	110	71	306
8	RD	EMCS	57	85	225	329	301	293	296	304,75	69	58	247
9	RD	EMCS	69	79	240	311	283	286	304	296	127	171	128
10	RD	EMCS	65	77	255	295	286	279	300	290	74	162	224
11	RD	EMCS	59	82	203	282	273	284	311	287,5	42	49	216
12	RD	EMNCS	71	80	184	270	254	263	267	263,5	65	67	64
13	RD	EMCS	71	79	211	302	251	280	329	290,5	86	105	196
14	RD	EMCS	56	85	241	375	307	325	302	327,25	96	151	377
15	RD	EMNCS	51	85	230	307	279	279	306	292,75	43	66	108
16	RD	EMNCS	63	85	223	289	273	281	287	282,5	101	115	148
17	RD	EMNCS	63	78	234	295	286	300	294	293,75	86	73	145
18	RD	EMNCS	61	85	242	283	278	274	281	279	83	69	216
19	RD	EMNCS	61	85	230	293	280	277	286	284	40	51	250
20	RD	EMCS	48	82	236	256	369	314	257	299	49	50	122
21	RD	EMNCS	68	85	251	295	285	281	295	289	66	113	195
22	RD	EMCS	68	80	231	303	281	281	296	290,25	77	68	196
23	RD	EMCS	63	79	274	328	360	448	326	365,5	117	119	332
24	RD	EMCS	63	75	342	308	337	323	322	322,5	46	106	136
25	RD	EMCS	58	78	386	362	416	356	351	371,25	208	209	368
26	RD	EMCS	58	63	444	348	458	519	363	422	29	200	567
27	RD	EMCS	70	79	279	343	362	324	353	345,5	100	119	250
28	RD	EMNCS	70	85	176	247	250	261	255	253,25	194	66	256
29	RD	EMCS	66	75	318	290	366	325	293	318,5	88	137	356
30	RD	EMNCS	66	88	229	275	273	294	277	279,75	57	67	141
31	RD	EMNCS	53	85	234	309	288	293	306	299	227	145	338
32	RD	EMNCS	53	85	234	296	279	272	288	283,75	600	385	515
33	RD	EMCS	56	75	302	322	345	310	310	321,75	78	114	303
34	RD	EMCS	56	82	344	366	365	322	350	350,75	42	149	422
35	RD	EMCS	66	79	281	334	354	326	327	335,25	113	155	261
36	RD	EMCS	66	68	330	349	420	361	345	368,75	153	146	623
37	RD	EMNCS	58	90	202	278	262	276	286	275,5	88	50	103
38	RD	EMCS	58	85	367	291	298	293	297	294,75	36	61	172
39	RD	EMCS	74	79	346	405	421	329	374	382,25	228	411	485
40	RD	EMCS	64	70	283	324	319	303	299	311,25	184	150	106
41	RD	EMCS	64	77	280	327	309	300	296	308	192	206	110
42	RD	EMCS	50	84	288	331	321	268	266	296,5	92	34	211
43	RD	EMCS	55	85	376	403	468	386	340	399,25	59	39	94
44	RD	EMCS	62	78	291	331	307	301	317	314	96	53	86
45	RD	EMCS	62	77	255	298	284	280	303	291,25	43	50	83
46	RD	EMNCS	56	70	230	304	293	306	301	301	97	49	82
47	RD	EMNCS	56	85	217	296	282	287	294	289,75	55	33	74
48	RD	EMCS	55	85	282	354	355	278	344	332,75	87	92	126
49	RD	EMNCS	55	85	231	293	273	272	278	279	33	36	94
50	RD	EMCS	67	70	362	333	354	295	306	322	227	111	992
51	RD	EMNCS	65	85	228	255	248	248	261	253	131	93	55
52	RD	EMNCS	65	85	234	259	252	255	262	257	88	57	109
53	RD	EMCS	66	67	391	404	402	379	327	378	69	62	195
54	RD	EMCS	66	75	337	287	282	308	328	301,25	73	83	127
55	RD	EMNCS	59	85	231	278	258	276	286	274,5	26	38	55
56	RD	EMNCS	59	85	221	279	255	267	277	269,5	26	29	45
57	RD	EMNCS	75	80	209	274	267	287	280	277	51	75	129
58	RD	EMNCS	75	82	257	301	285	288	286	290	49	63	126
59	RD	EMCS	61	73	296	276	360	335	284	313,75	146	136	222
60	RD	EMCS	61	89	334	336	451	403	290	370	111	170	70

Tabela 9: Dados de espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) de todos os pacientes em estudo.

ID	Grupo	Edema	Idade	BCVA	OCT						CCT		
					1.F	2.S	3.T	4.I	5.N	1000-3000	Protan	Deutran	Tritan
1	Controlo	Controlo	52	89	189	291	273	285	284	283,25	42	26	65
2	Controlo	Controlo	52	89	188	281	265	278	275	274,75	47	62	48
3	Controlo	Controlo	57	85	219	293	275	277	286	282,75	41	42	69
4	Controlo	Controlo	57	85	224	291	278	281	285	283,75	58	39	58
5	Controlo	Controlo	62	86	182	271	260	275	266	268	53	58	95
6	Controlo	Controlo	62	87	175	274	259	276	261	267,5	26	45	40
7	Controlo	Controlo	58	87	191	276	269	282	279	276,5	50	42	86
8	Controlo	Controlo	58	87	187	267	263	279	267	269	62	34	77
9	Controlo	Controlo	68	84	177	285	267	283	280	278,75	45	37	52
10	Controlo	Controlo	68	83	181	280	268	278	268	273,5	35	33	88
11	Controlo	Controlo	56	85	211	256	235	253	259	250,75	49	75	101
12	Controlo	Controlo	56	88	199	258	242	253	253	251,5	29	59	94
15	Controlo	Controlo	51	85	233	278	258	267	272	268,75	41	27	73
16	Controlo	Controlo	51	86	219	263	251	257	270	260,25	35	26	39
17	Controlo	Controlo	68	85	175	280	262	282	274	274,5	50	45	66
18	Controlo	Controlo	68	84	173	280	267	278	265	272,5	37	49	109
19	Controlo	Controlo	48	87	183	262	243	249	259	253,25	48	62	103
20	Controlo	Controlo	48	87	180	262	251	248	249	252,5	46	42	41

Tabela 10: Dados de espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) do grupo de controlo.

C – Caracterização demográfica da amostra

Group

EDEMA	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controlo Valid Controlo	18	100,0	100,0	100,0
EMCS Valid RDNP	31	100,0	100,0	100,0
EMNCS Valid RDNP	26	100,0	100,0	100,0

Tabela 11: Número de casos em cada grupo do estudo.

sexo

EDEMA	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controlo Valid	9	50,0	50,0	50,0
F	9	50,0	50,0	100,0
Total	18	100,0	100,0	
EMCS Valid	9	29,0	29,0	29,0
F	10	32,3	32,3	61,3
M	12	38,7	38,7	100,0
Total	31	100,0	100,0	
EMNCS Valid	13	50,0	50,0	50,0
F	1	3,8	3,8	53,8
M	12	46,2	46,2	100,0
Total	26	100,0	100,0	

Tabela nº 12: Distribuição da amostra por géneros.

Descriptive Statistics

Group	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Controlo IDADE	18	48	68	57,78	6,907
Valid N (listwise)	18				
RDNP IDADE	57	48	75	61,98	6,295
Valid N (listwise)	57				

Tabela nº 13: Caracterização dos grupos de controlo (n=18) e RDNP (n=57).

Descriptive Statistics

EDEMA	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Controlo IDADE	18	48	68	57,78	6,907
Valid N (listwise)	18				
EMCS IDADE	31	48	74	61,35	6,162
Valid N (listwise)	31				
EMSC IDADE	26	51	75	62,73	6,490
Valid N (listwise)	26				

Tabela nº 14: Caracterização dos grupos de controlo (n=18), EMSC (n=31) e EMCS (n=26).

D – Estatística descritiva dos vários grupos do estudo

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
BCVA	78	81,95	5,629	63	90	79,00	85,00	85,00
OCT Fóvea	78	248,32	60,451	173	444	207,50	232,00	281,25
OCT Superior	78	301,18	35,000	247	405	278,00	293,00	322,50
OCT Temporal	78	300,40	54,284	235	468	264,50	281,50	319,50
OCT Inferior	78	296,87	43,377	248	519	276,00	283,50	308,00
OCT Nasal	78	294,36	27,725	249	374	274,75	289,00	306,00
OCT.1000.3000	78	298,202	36,3490	250,8	422,0	274,500	290,000	312,063
Protan	78	84,54	77,982	26	600	42,00	60,50	96,25
Deutran	78	87,03	69,409	26	411	42,00	62,50	114,25
Tritan	78	177,78	157,972	39	992	85,25	115,00	222,50

Tabela nº 15: Variáveis estatísticas para a totalidade da amostra (n=78).

Grupo		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
							25th	50th (Median)	75th
Controlo	BCVA	18	86,06	1,697	83	89	85,00	86,00	87,00
	OCT Fóvea	18	193,67	19,073	173	233	179,25	187,50	213,00
	OCT Superior	18	274,89	11,555	256	293	262,75	277,00	282,00
	OCT Temporal	18	260,33	11,887	235	278	251,00	262,50	268,25
	OCT Inferior	18	271,17	12,931	248	285	256,00	277,50	281,25
	OCT Nasal	18	269,56	10,864	249	286	260,50	269,00	279,25
	OCT.1000.3000	18	268,986	11,1046	250,8	283,8	258,500	270,750	277,063
	Protan	18	44,11	9,424	26	62	36,50	45,50	50,00
	Deutran	18	44,61	13,921	26	75	33,75	42,00	58,25
Tritan	18	72,44	23,007	39	109	51,00	71,00	94,25	
RDNP	BCVA	57	81,49	4,815	70	90	78,50	82,00	85,00
	OCT Fóvea	57	258,21	51,847	176	386	226,50	236,00	285,50
	OCT Superior	57	306,02	33,602	247	405	282,50	299,00	327,50
	OCT Temporal	57	306,40	50,723	248	468	273,00	285,00	341,00
	OCT Inferior	57	298,53	35,302	248	448	277,50	293,00	311,00
	OCT Nasal	57	299,53	25,440	255	374	284,50	296,00	310,50
	OCT.1000.3000	57	302,618	31,7617	253,0	399,3	283,125	294,750	316,250
	Protan	57	97,35	86,598	26	600	47,00	78,00	110,50
	Deutran	57	97,84	74,611	29	411	50,00	71,00	127,50
Tritan	57	196,11	154,900	45	992	100,00	136,00	250,00	

Tabela nº 16: Variáveis estatísticas para o grupo de controlo (n=18) e grupo RDNP (n=57).

Grupo		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
							25th	50th (Median)	75th
Controlo	BCVA	18	86,06	1,697	83	89	85,00	86,00	87,00
	Fóvea	18	193,67	19,073	173	233	179,25	187,50	213,00
	Superior	18	274,89	11,555	256	293	262,75	277,00	282,00
	Temporal	18	260,33	11,887	235	278	251,00	262,50	268,25
	Inferior	18	271,17	12,931	248	285	256,00	277,50	281,25
	Nasal	18	269,56	10,864	249	286	260,50	269,00	279,25
	OCT.1000.3000	18	268,986	11,1046	250,8	283,8	258,500	270,750	277,063
	Protan	18	44,11	9,424	26	62	36,50	45,50	50,00
	Deutran	18	44,61	13,921	26	75	33,75	42,00	58,25
Tritan	18	72,44	23,007	39	109	51,00	71,00	94,25	
EMCS	BCVA	31	79,42	4,581	70	89	77,00	79,00	84,00
	Fóvea	31	286,84	53,605	194	386	240,00	282,00	337,00
	Superior	31	321,32	36,297	256	405	291,00	324,00	336,00
	Temporal	31	333,03	54,582	251	468	284,00	321,00	362,00
	Inferior	31	313,32	40,188	265	448	284,00	303,00	325,00
	Nasal	31	310,45	27,290	257	374	296,00	304,00	328,00
	OCT.1000.3000	31	319,532	32,1790	266,5	399,3	294,750	313,750	335,250
	Protan	31	101,90	54,691	36	228	63,00	88,00	117,00
	Deutran	31	118,10	73,470	34	411	61,00	111,00	151,00
Tritan	31	239,52	178,039	70	992	122,00	211,00	306,00	
EMNCS	BCVA	26	83,96	3,883	70	90	82,75	85,00	85,00
	Fóvea	26	224,08	18,582	176	257	213,75	230,00	234,00
	Superior	26	287,77	17,648	247	313	277,25	293,00	301,75
	Temporal	26	274,65	16,139	248	306	259,50	278,50	285,00
	Inferior	26	280,88	16,071	248	312	270,75	280,00	293,25
	Nasal	26	286,50	15,219	255	315	277,00	286,00	299,50
	OCT.1000.3000	26	282,452	15,4740	253,0	311,5	273,375	283,125	293,000
	Protan	26	91,92	114,685	26	600	38,75	56,00	90,25
	Deutran	26	73,69	69,835	29	385	36,00	60,00	73,50
Tritan	26	144,35	102,890	45	515	89,50	108,50	159,75	

Tabela nº 17: Variáveis estatísticas para o grupo de controlo e grupos EMNCS e EMCS.

E – Análise das diferenças entre os vários grupos

		Controlos (n=18)				RDNP (n=57)				Contolo /RDNP
		Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.	Mean	SD	P _{MW}
BCVA		83	89	86,1	1,7	70	90	81,5	4,8	0.000
OCT	Fóvea	173	233	193,7	19,1	176	386	258,2	51,8	0.000
	Superior	256	293	274,9	11,6	247	405	306,0	33,6	0.000
	Temporal	235	278	260,3	11,9	248	468	306,4	50,7	0.000
	Inferior	248	285	271,2	12,9	248	448	298,5	35,3	0.000
	Nasal	249	286	269,6	10,9	255	374	299,5	25,4	0.000
	1000-3000	250	283	268,9	11,1	253	399	302,6	31,8	0.000
CCT	Protan	26	62	44,1	9,4	26	600	97,4	86,6	0.000
	Deutran	26	75	44,6	13,9	29	411	97,8	74,6	0.000
	Tritan	39	109	72,4	23,0	45	992	196,1	154,9	0.000

Tabela nº 18: Diferenças entre as médias de cada variável para os grupos de controlo e RDNP.

		EMCS (n=31)					EMSC (n=26)					EMCS / EMNCS
		Vs.					Vs.					P _{MW}
		Min.	Max.	Mean	SD	Control	Min.	Max.	Mean	SD	Control	
BCVA		70	89	79,4	4,6	0.000	70	90	84,0	3,9	0.017	0,000
OCT	Fóvea	194	386	286,8	53,6	0.000	176	257	224,1	18,6	0.000	0,000
	Superior	256	405	321,3	36,3	0.000	247	313	287,8	17,6	0.010	0,000
	Temporal	251	468	333,0	54,6	0.000	248	306	274,7	16,1	0.005	0,000
	Inferior	265	448	313,3	40,2	0.000	248	312	280,9	16,1	0.094	0,000
	Nasal	257	374	310,5	27,3	0.000	255	315	286,5	15,2	0.000	0,000
	1000-3000	266	399	319,5	32,2	0.000	253	311	282,4	15,5	0.002	0,000
CCT	Protan	36	228	101,9	54,7	0.000	26	600	91,9	114,7	0.050	0,023
	Deutran	34	411	118,1	73,5	0.000	29	385	73,7	69,8	0.036	0,001
	Tritan	70	992	239,5	178,0	0.000	45	515	144,3	102,9	0.001	0,004

Tabela nº 19: Diferenças entre as médias de cada variável para os grupos EMNCS e EMCS.

F – Análise das correlações entre os vários grupos

EMNCS e EMCS		BCVA	OCT		
			Central Point	Fóvea	Parafóvea
OCT Central Point	Correlation Coefficient	-0,426			
	Sig. (2-tailed)	0,001			
OCT Fóvea	Correlation Coefficient	-0,428			
	Sig. (2-tailed)	0,001			
OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	-0,425			
	Sig. (2-tailed)	0,001			
CCT Protan	Correlation Coefficient	-0,302	0,272	0,276	0,289
	Sig. (2-tailed)	0,023	0,041	0,038	0,029
CCT Deutan	Correlation Coefficient	-0,391	0,465	0,474	0,426
	Sig. (2-tailed)	0,003	0,000	0,000	0,001
CCT Tritan	Correlation Coefficient	-0,250	0,295	0,312	0,349
	Sig. (2-tailed)	0,063	0,027	0,019	0,008

Tabela nº 20: Correlação entre os parâmetros espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) para o grupo EMNCS e EMCS.

EMNCS		BCVA	OCT		
			Central Point	Fóvea	Parafóvea
OCT Central Point	Correlation Coefficient	-0,050			
	Sig. (2-tailed)	0,809			
OCT Fóvea	Correlation Coefficient	-0,049			
	Sig. (2-tailed)	0,812			
OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	-0,261			
	Sig. (2-tailed)	0,197			
CCT Protan	Correlation Coefficient	-0,024	0,136	0,073	-0,090
	Sig. (2-tailed)	0,908	0,507	0,722	0,661
CCT Deutan	Correlation Coefficient	-0,133	0,332	0,270	-0,060
	Sig. (2-tailed)	0,527	0,105	0,191	0,775
CCT Tritan	Correlation Coefficient	0,075	0,070	0,263	0,195
	Sig. (2-tailed)	0,722	0,741	0,204	0,350

Tabela nº 21: Correlação entre os parâmetros espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) para o grupo EMNCS.

EMCS		BCVA	OCT		
			Central Point	Fóvea	Parafóvea
OCT Central Point	Correlation Coefficient	-0,294			
	Sig. (2-tailed)	0,108			
OCT Fóvea	Correlation Coefficient	-0,234			
	Sig. (2-tailed)	0,205			
OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	0,020			
	Sig. (2-tailed)	0,915			
CCT Protan	Correlation Coefficient	-0,331	0,118	0,153	0,371
	Sig. (2-tailed)	0,069	0,527	0,411	0,040
CCT Deutan	Correlation Coefficient	-0,309	0,242	0,246	0,431
	Sig. (2-tailed)	0,091	0,190	0,183	0,016
CCT Tritan	Correlation Coefficient	-0,111	0,127	0,121	0,272
	Sig. (2-tailed)	0,552	0,495	0,516	0,139

Tabela nº 22: Correlação entre os parâmetros espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) para o grupo EMCS.

EMNCS				OCT		
BCVA			BCVA	Central Point	Fóvea	Parafóvea
<= 84	OCT Central Point	Correlation Coefficient	0,055			
		Sig. (2-tailed)	0,908			
	OCT Fóvea	Correlation Coefficient	0,182			
		Sig. (2-tailed)	0,696			
	OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	0,200			
		Sig. (2-tailed)	0,667			
	CCT Protan	Correlation Coefficient	-0,927	-0,214	-0,286	-0,179
		Sig. (2-tailed)	0,003	0,645	0,535	0,702
	CCT Deutan	Correlation Coefficient	-0,546	-0,071	-0,286	-0,786
		Sig. (2-tailed)	0,205	0,879	0,535	0,036
	CCT Tritan	Correlation Coefficient	0,018	0,393	0,321	-0,036
		Sig. (2-tailed)	0,969	0,383	0,482	0,939
> 84	OCT Central Point	Correlation Coefficient	-0,139			
		Sig. (2-tailed)	0,571			
	OCT Fóvea	Correlation Coefficient	-0,065			
		Sig. (2-tailed)	0,790			
	OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	0,083			
		Sig. (2-tailed)	0,736			
	CCT Protan	Correlation Coefficient	0,014	0,204	0,184	-0,048
		Sig. (2-tailed)	0,955	0,402	0,451	0,845
	CCT Deutan	Correlation Coefficient	-0,178	0,439	0,461	0,131
		Sig. (2-tailed)	0,479	0,068	0,054	0,603
	CCT Tritan	Correlation Coefficient	-0,118	-0,028	0,287	0,313
		Sig. (2-tailed)	0,642	0,912	0,248	0,206

Tabela nº 23: Correlação entre os parâmetros espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) para os grupos EMNCS com BCVA ≤ 84 e com BCVA <84.

EMCS				OCT			
BCVA			BCVA	Central Point	Fóvea	Parafóvea	
<= 84	OCT Central Point	Correlation Coefficient	-0,551				
		Sig. (2-tailed)	0,004				
	OCT Fóvea	Correlation Coefficient	-0,536				
		Sig. (2-tailed)	0,006				
	OCT Parafóvea	Correlation Coefficient	-0,301				
		Sig. (2-tailed)	0,144				
	Protan	Correlation Coefficient	-0,301	0,259	0,326	0,418	
		Sig. (2-tailed)	0,144	0,211	0,112	0,038	
	Deutan	Correlation Coefficient	-0,362	0,395	0,434	0,536	
		Sig. (2-tailed)	0,075	0,051	0,030	0,006	
	Tritan	Correlation Coefficient	0,043	0,386	0,431	0,540	
		Sig. (2-tailed)	0,839	0,056	0,032	0,005	
	> 84	OCT Central Point	Correlation Coefficient	0,131			
			Sig. (2-tailed)	0,805			
OCT Fóvea		Correlation Coefficient	0,131				
		Sig. (2-tailed)	0,805				
OCT Parafóvea		Correlation Coefficient	0,393				
		Sig. (2-tailed)	0,441				
Protan		Correlation Coefficient	0,655	-0,486	-0,429	0,371	
		Sig. (2-tailed)	0,158	0,329	0,397	0,468	
Deutan		Correlation Coefficient	0,655	-0,143	-0,257	0,029	
		Sig. (2-tailed)	0,158	0,787	0,623	0,957	
Tritan		Correlation Coefficient	-0,655	-0,543	-0,657	-0,714	
		Sig. (2-tailed)	0,158	0,266	0,156	0,111	

Tabela nº 24: Correlação entre os parâmetros espessura retiniana (OCT), AV (BCVA) e visão cromática (CCT) para os grupos EMCS com BCVA \leq 84 e com BCVA $<$ 84.