FERNANDO MANUEL MENDES FALCÃO DOS REIS

NOVOS MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS E PSICOFÍSICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO GLAUCOMA

PORTO
1991

FERNANDO MANUEL MENDES FALCÃO DOS REIS

NOVOS MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS E PSICOFÍSICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO GLAUCOMA

☆

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR
EM OFTALMOLOGIA APRESENTADA
À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

PORTO
1991

A MEUS PAIS

Por me terem estimulado o gosto pelo trabalho intelectual

A MINHA MULHER

Por me ter criado as condições para a realização deste trabalho

À RITA E AO NUNO

Pela compensação de todo o trabalho

AOS MEUS MESTRES

PROFESSOR JOSÉ CASTRO-CORREIA
PROFESSOR GEOFFREY B. ARDEN

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Professores Catedráticos

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes de Oliveira de Barbosa Oliveira Braga
Doutor António Germano Pina da Silva Leal
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira
Doutor Cândido Alves Hipólito dos Reis
Doutor Carlos Rodrigo de Magalhães Ramalhão
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Doutor João da Silva Carvalho
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro-Correia
Doutor José da Costa Mesquita Guimarães
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor José Vaz Saleiro e Silva
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Professores Jubilados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima
Doutor Casimiro Águeda Azevedo
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor Francisco de Sousa Lé
Doutor João Costa
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel José Bragança Tender

Artigo 48.°, parágrafo 3 — A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto — Decreto n.° 19337, de 29 de Janeiro de 1931)

O autor realizou a totalidade do trabalho experimental na vigência de uma bolsa de longa duração da Fundação Calouste Gulbenkian.

A execução gráfica foi parcialmente subsidiada pelo INIC e pela Fundação Calouste Gulbenkian.

De acordo com o parágrafo 2 do Art.° 8.° do Decreto-Lei n.° 338/70 foram utilizados, para a elaboração desta dissertação dados apresentados nos seguintes trabalhos:

Falcão-Reis F, O'Donoghue E, Buceti S, Hitchings R and Arden GB: Peripheral contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. British Journal of Opthalmol, 74, 712-716, 1990.

O'Donoghue E, Falcão-Reis F, Hitchings RA and Arden GB: Pattern ERGs (PERG) and Colour contrast sensitivity (CCS) in glaucoma screening; results of a continuing prospective study. Invest Ophthalmol Vis Sci 31:189, 1990.

Falcão-Reis F, O'Sullivan F, Spileers W, Hogg C and Arden GB: Macular colour contrast sensitivity in ocular hypertension and glaucoma. Submetido a British Journal of Opthalmology.

You T, Falcão-Reis, Spileers W and Arden GD: Peripheral colour contrast sensitivity: a new screening test for preglaucomatous visual loss. Submetido a Investigative Ophthalmology & Visual Science.

Arden GB, Falcão-Reis F, O'Sullivan F, O'Donoghue E, Moriarty B, Hitchings RA, Spileers W, Hogg C, Weinstein G: The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. Submetido a British Journal of Ophthalmology.

Para cumprimento do disposto naquele decreto-lei, esclarecemos serem da nossa responsabilidade a execução dos testes que estiveram na base dos nossos resultados, e é ainda da nossa responsabilidade a interpretação dos resultados, sua discussão, bem como, com excepção do trabalho indicado em último lugar, a redacção dos textos.

AGRADECIMENTOS

Uma tese de doutoramento representa sempre muito mais do que um trabalho individual. Os projectos de investigação que estão na base desta tese exigiram a colaboração de várias pessoas com níveis profissionais diferentes, mas igualmente importantes para a prossecução dos objectivos pretendidos. O envolvimento e a dedicação pessoal de todos os que trabalharam connosco no Moorfields Eye hospital, durante mais de dois anos, ultrapassaram largamente o mero dever profissional.

A dependência e a influência do grupo em que nos inserimos, contudo, faz-se sentir mesmo antes de formalmente se dar início à preparação duma tese. Não teríamos certamente abraçado este projecto senão tivéssemos tido a fortuna e o privilégio de ingressar no Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do Porto/Hospital de S. João.

Na verdade, no serviço de Oftalmologia do H. S. João, faz-se muito mais do que preparar profissionais para o exercício da oftalmologia. Uma sólida preparação de base, conseguida com um programa teórico intensivo e ímpar nos serviços hospitalares em Portugal, habilita o médico ao entendimento dos fenómenos biológicos ligados à fisiologia e à fisiopatologia ocular. Assegura, não só a desejável perícia nos gestos necessários aos actos diagnósticos e terapêuticos, mas assegura também, o entendimento do alcance e do significado desses actos. Incute-se assim, no dia-a-dia da prática clínica, o método e o rigor do raciocínio científico. Sentir o gosto pela investigação cientifica é, nestas circunstâncias, apenas um passo em frente.

Não surpreende, por conseguinte, que antes de nós outros tenham seguido, e num futuro próximo, outros venham a seguir o mesmo caminho.

Mentor e responsável por tal dinâmica no Serviço, desde há alguns anos (precisamente os mesmos que nós dedicamos à oftalmologia), tem sido o Decano dos Professores da nossa Faculdade, Professor Doutor Castro-Correia. Professor de oftalmologia mais antigo em Portugal e investigador com uma obra científica notável desde sempre dedicada à oftalmologia, o Sr. Professor Castro-Correia, catapultou o Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do Porto para um nível superior, como é, por todos justamente reconhecido, no País ou no estrangeiro. O nosso serviço não foi, porém, o único a beneficiar do contributo do Sr. Professor Castro-Correia. É de toda a justiça reconhecer que, entre as personalidades da oftalmologia Portuguesa, a figura do Sr. Professor Castro-Correia foi das que mais marcou a actual geração de oftalmologistas em Portugal.

Para além dos aspectos técnico-profissional e científico o Serviço de Oftalmologia da F.M.P./H.S. João, distingue-se noutro aspecto não menos deter-

minante, para o bom funcionamento de qualquer instituição: o extraordinário ambiente de camaradagem e de saudável convivência entre todos os que lá trabalham. O mérito também aqui cabe, em grande parte, ao Sr. Professor Castro-Correia. Pela sensibilidade na apreciação, sentido de justiça, respeito e compreensão com que a todos tem agraciado e que todos podem testemunhar. Mas a excelência da direcção do Serviço acompanha-se de outra feliz circunstância: um grupo de pessoas com qualidades humanas, difíceis de reunir num só indivíduo, mas que sobram nos indivíduos extraordinários que são os médicos que constituem o corpo clínico do Serviço de Oftalmologia da F.M.P./H.S. João.

Não poderíamos deixar de expressar o nosso profundo agradecimento ao Senhor Professor J. Machado Vaz pelo apoio incondicional e estímulo constante que recebemos ao longo dos últimos anos.

Queremos também agradecer ao Senhor Professor Joaquim Maia a disponibilidade revelada sempre que o procurámos, e o empenhamento e a competência com que nos ajudou a resolver os problemas ligados ao tratamento estatístico dos dados.

Uma última palavra de agradecimento para o Serviço de Bolsas de Estudo da Fundação Calouste Gulbenkian de que tive a honra de ser bolseiro e cujo apoio foi indispensável para a realização deste trabalho.

A todos — permitam-me os colegas, que destaque o Sr. Dr. Coelho da Silva, com quem me iniciei na área da electrofisiologia e psicofísica ocular — e acima de todos, a meus mestres, Professor Castro-Correia e Professor GB Arden, o meu grande e sincero obrigado.

PREFÁCIO

A definição de glaucoma obriga à demonstração de um defeito no campo visual num contexto clínico compatível. O diagnóstico é, assim, remetido para a perimetria. Exactamente da mesma maneira, a transição da hipertensão ocular para o glaucoma assenta na demonstração de um defeito campimétrico em consequência do envolvimento do nervo óptico. Em ambos os casos o diagnóstico depende do desempenho do perímetro e numa decisão, em grande parte arbitrária, sobre onde situar a fronteira entre normalidade e anormalidade do campo visual. Para além da incerteza que decorre desta arbitrariedade a perimetria apresenta outra forte limitação: o estudo dos campos visuais não detecta a doença glaucomatosa numa fase inicial da doença. Pelo contrário, experiências recentes indicam que a lesão produzida pelo glaucoma se instala e progride sem que a perimetria revele sinais, ainda que discretos, do défice funcional decorrente da degenerescência de 50% dos axónios do nervo óptico. Outros métodos de detecção são, pois, claramente necessários.

Tais métodos terão que ser fáceis de administrar, ter fiabilidade, demonstrar reprodutibilidade nos resultados, ter maior sensibilidade e, se possível, maior especificidade do que a perimetria.

O tema desta dissertação centra-se na avaliação do papel dos novos métodos electrofisiológicos e psicofísicos no diagnóstico da hipertensão ocular e do glaucoma. Parte destes novos métodos foram concebidos e construídos na Universidade de Londres pelo Prof. Arden, com quem trabalhámos durante mais de dois anos. Ao longo de dois anos, estudámos um «cohort» de doentes com glaucoma e com hipertensão ocular. Utilizámos o electro-retinograma «pattern» (ERGP), que representa uma evolução do mais conhecido electro-retinograma «flash» (embora o fenómeno biológico que o origina seja substancialmente diferente), e uma técnica de medição da visão cromática, recentemente desenvolvida na Universidade de Londres, a sensibilidade ao contraste cromático (SCC).

Procurámos, não só avaliar o papel destas novas técnicas na detecção precoce da lesão glaucomatosa, mas também em função dos resultados e da experiência adquirida, introduzir modificações que pudessem de algum modo contribuir para optimizar a eficácia destes métodos no sentido de oferecer uma verdadeira alternativa à perimetria.

Cedo demos conta, porém, de que as duas novas técnicas que o laboratório dispunha e que nos propusemos avaliar, e pese embora as características inovadoras, não produziam níveis de sensibilidade ou especificidade desejáveis. O ERGP apesar de algumas limitações, mostrou ser mais sensível do que a SCC embora a SCC se tenha revelado como um método extremamente sensível de medição da visão cromática, comparável aos mais complexos colorímetros só

disponíveis nos laboratórios de investigação. A explicação que adiantamos foi que o ERGP testa uma área maior da retina do que a SCC, isto é, aproxima-se mais da área onde a doença glaucomatosa tem início. Para testar esta hipótese, decidimos medir a sensibilidade ao contraste de luminância na periferia da retina. Os resultados foram supreendentes e entusiasmaram-nos a iniciar um projecto com o objectivo de modificar o sistema de SCC de modo a permitir a medição da Sensibilidade ao Contraste Cromático na Periferia (SCCP). Desta maneira, as vantagens da sensibilidade ao contraste, e da visão cromática associar-se-iam ao facto da região onde se pesquisa a sensibilidade — a área de Bjerrum — ser, presumivelmente, a área de início do glaucoma. Tal associação, em teoria, reúne as condições que configuram o «teste ideal» para o diagnóstico precoce do glaucoma.

Os resultados conseguidos são apresentados em quatro capítulos, um para cada uma das técnicas usadas. No capitulo 1 fazem-se considerações gerais sobre o tema hipertensão ocular e glaucoma procurando expor o «rationale» da necessidade de introduzir novas técnicas. Faz-se também referência aos outros processos, funcionais ou morfológicos, com aplicação potencial no diagnóstico do glaucoma. Nos 4 capítulos seguintes descrevem-se as técnicas e apresentam-se os resultados do ERGP, SCC, SC e SC periférico, que constituem a parte experimental deste trabalho. Finalmente, no capitulo 6 faz-se uma avaliação de conjunto e discutem-se as implicações dos resultados obtidos na definição da doença, na terapêutica e no rastreio do glaucoma.

CAPÍTULO 1
CONSIDERAÇÕES GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA

1. O Glaucoma primário de ângulo aberto 25
   1.1.1 Definição 25
   1.1.2 Diagnóstico 25
   1.1.3 Fisiopatologia 26
   1.1.4 Hipertensão ocular 26
   1.1.5 Epidemiologia 27
   1.1.6 Factores de risco e factores causais 28
   1.1.7 Impacto na saúde pública e impacto no doente 29

2. Meios de previsão da conversão da hipertensão para o glaucoma 30
   1.2.1 Campos visuais 30
   1.2.2 Exame dos discos ópticos 31
   1.2.3 Visão cromática 31
   1.2.4 Sensibilidade ao contraste 32
   1.2.5 Sensibilidade ao flicker 32
   1.2.6 Detecção de movimento 32
   1.2.7 Potenciais evocados corticais visuais 33
   1.2.8 Electro-retinograma «pattern» 33

CAPÍTULO 2
O ELECTRO-RETINOGRAMA PATTERN (ERGP)

1. Generalidades e revisão da literatura 35
   2.1.1 Introdução 35
   2.1.2 Origem do ERGP 36
      Análise com microeléctrodos 36
      Experimentação animal 36
      Estudos paramétricos 37
      Evidência clínica da origem proximal 38
   2.1.3 O ERGP na clínica 39
      Análise dos traçados 39
      Posição dos eléctrodos 40
      Efeito do esborratamento óptico 40
      Efeito do diâmetro pupilar 41

2. O papel do ERGP na avaliação de doentes com glaucoma e hipertensão ocular 42
   2.2.1 Introdução 42
   2.2.2 Material e métodos 43
   2.2.3 Resultados 46
   2.2.4 Discussão 59

CAPÍTULO 3
A SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO CENTRAL (SCCC)

1. Generalidades 61
3.1.1 Introdução 61
3.1.2 Descrição do sistema de SCCC 61
Tipos de monitor de TV 62
Frequência de «quadros» e «semi-quadros» 62
Controle da intensidade do écran 63
«Placas Gráficas» 64
Estrutura da «placa gráfica» 64
Especificação das cores 64
Fotometria pelo método do «flicker» heterocromático 65
3.1.3 Avaliação da capacidade de discriminação cromática 66
Elipses de MacAdam 66
Método 66
Resultados 68

2. O papel da sensibilidade ao contraste cromático central na avaliação de doentes com glaucoma e hipertensão ocular 71
3.2.1 Introdução 71
3.2.2 Material e métodos 72
3.2.3 Resultados 73
3.2.4 Discussão 79

CAPÍTULO 4
SENSIBILIDADE AO CONTRASTE NA PERIFERIA

4.1 Introdução 81
4.2 Material e métodos 83
4.3 Resultados 84
4.4 Discussão 90

CAPÍTULO 5
SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO NA PERIFERIA

5.1 Introdução 93
5.2 Material e métodos 95
5.3 Resultados 97
5.4 Discussão 108

CAPÍTULO 6
AVALIAÇÃO DE CONJUNTO (DISCUSSÃO GERAL)

6.1 Mecanismos de lesão glaucomatosa 113
6.2 Atingimento precoce do canal azul-amarelo 114
6.3 Atingimento selectivo do sistema magnocelular 115
6.4 Implicações na atitude terapêutica 116
6.5 Implicações na definição de hipertensão/glaucoma 117
6.6 Implicações no rastreio do glaucoma 118
6.7 Resumo 121
6.7 Conclusões 123

CAPÍTULO 1
O GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

1.1.1 Definição

A síndrome glaucomatosa engloba um conjunto de doenças tradicionalmente definidas como apresentando atrofia óptica e um nível de tensão intra-ocular que excede a capacidade de tolerância do globo ocular. De todas as categorias de glaucoma, o glaucoma primário de ângulo aberto (glaucoma crónico simples de ângulo aberto), é, de longe, o mais frequente e o menos compreendido. Apesar duma investigação intensiva, a patogénese do glaucoma permanece em grande parte desconhecida e continuam a subsistir algumas incertezas quanto à história natural da doença. A própria definição da doença é ainda matéria de controvérsia. Por estes motivos, não há por agora, concordância absoluta no que respeita ao diagnóstico, às indicações para início de tratamento ou à conveniência e oportunidade das actividades de rastreio.

Neste trabalho, só o glaucoma primário de ângulo aberto foi considerado. A ele nos referiremos, ao longo destas páginas, apenas por glaucoma.

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico do glaucoma primário de ângulo aberto é feito somente depois da exclusão das outras formas de glaucoma. A tríada diagnóstica clássica consiste em: defeitos arciformes do campo visual; tensão intra-ocular elevada e escavação característica do disco óptico. Quando todos os sinais estão presentes o diagnóstico não levanta qualquer dificuldade e a necessidade do tratamento não é posta em causa. Quando a escavação glaucomatosa e o defeito campimétrico estão presentes, sem tensão intra-ocular elevada, aplica-se a designação de glaucoma de baixa-tensão ou glaucoma normo-tensional. Alguns destes casos, colocados sob vigilância apertada, revelam ter fases em que a tensão intra-ocular está elevada, mas outros são, de facto, glaucomas normo-tensionais.

A presença duma tensão superior a 21 mmHg foi durante muito tempo considerada como condição necessária e suficiente para o diagnóstico do glaucoma. Este conceito é hoje inaceitável, já que os sinais de glaucoma — escavação e defeito campimétrico — podem estar presentes concomitantemente a qualquer valor tensional. Em conformidade, a Sociedade Americana de Glaucoma

propôs em 1988, que a tensão intra-ocular não deveria fazer parte da definição de glaucoma. A tensão intra-ocular tende, assim, a ser considerada como factor de risco em vez de factor causal (vide discussão à frente).

1.1.3 Fisiopatologia

A patogenia e a sequência dos fenómenos que estão na base da lesão do nervo óptico não foram ainda completamente explicados. Existem basicamente duas correntes de opinião que defendem posições diferentes sobre a natureza do distúrbio primário na lesão do nervo óptico[202]. Uma das correntes, consubstanciada na chamada teoria vasogénica, defende que a causa fundamental da doença glaucomatosa reside numa insuficiente perfusão vascular da retina e do nervo óptico, em consequência da qual resultariam os defeitos anatómicos e funcionais característicos do glaucoma.

Em contraposição à teoria vasogénica, a teoria mecânica postula que as lesões anatómicas e funcionais resultam do estiramento ou compressão, induzidos pelo aumento da tensão intra-ocular, dos tecidos oculares, cujo resultado imediato seria a ruptura do normal funcionamento do transporte axoplasmático nos axónios das células ganglionares. Ambas as teorias acumulam numerosos argumentos a favor, mas de facto, a progressão característica das alterações do disco óptico e dos campos visuais não podem ser explicadas, por inteiro, com base somente numa das teorias [160]. É portanto provável, que ambos os mecanismos contribuam, com pesos diferentes, para a lesão do nervo óptico.

Outro aspecto que alimentou uma considerável controvérsia há alguns anos, prende-se com o local de início da lesão glaucomatosa. A polémica está hoje, em grande parte, ultrapassada graças ao trabalho de Quigley [181, 186]. Quigley mostrou, em exames pós-mortem realizados com técnicas histológicas modernas, que o local da lesão glaucomatosa se situa na cabeça do nervo óptico ao nível da lâmina cribosa: os axónios encontram-se edemaciados pela acumulação de produtos intracelulares que normalmente fluiriam através da lâmina cribosa para a zona retro-laminar do nervo óptico. Achados semelhantes foram observados no animal com glaucoma crónico induzido experimentalmente [183]. A interferência com o transporte axonal, um processo indispensável para a fisiologia celular e das suas sinapses, compromete o funcionamento das células e leva à atrofia celular. Assim, poder-se-ia pensar que a lesão que ocorre na lâmina cribosa, interferindo com o transporte axonal e conduzindo à atrofia celular, aponta para uma causa mecânica da lesão do nervo óptico. Convém, no entanto, realçar que o transporte axonal é afectado pela anóxia ou pela toxicidade de certas substâncias para além da compressão mecânica. Deste modo, o facto da obstrução ao transporte axonal estar presente na neuropatia glaucomatosa não permite estabelecer, de imediato, qual a causa da atrofia óptica ou qual o elo de ligação entre a tensão intra-ocular elevada e a atrofia do nervo óptico.

1.1.4 Hipertensão ocular

Como foi referido, a relação variável entre a tensão intra-ocular e a lesão do nervo óptico retirou importância ao valor tensional na definição do glaucoma. Continua, no entanto, a ser desejável classificar a tensão intra-ocular como normal ou anormal. Deve-se porém, enfatizar que a designação de tensão normal, refere-se não a «estatisticamente normal» mas, antes, à tensão normal para um determinado indivíduo [228]. Embora este conceito seja hoje largamente aceite, não existe, clinicamente, nenhum método de determinar se a tensão é normal

num determinado indivíduo. Consequentemente, usa-se na prática, o termo normal com base na informação proveniente da observação dum número elevado de indivíduos.

A análise da distribuição (da tensão ocular ou doutro parâmetro em consideração) é feita, geralmente, construindo um gráfico de frequências percentuais cumulativas. Deste modo, o grau de desvio pode ser apreciado imediatamente. Numa distribuição normal, Gaussiana, o valor da média situa-se no meio da curva cuja forma se aproxima à dum sino e o desvio-padrão é igual em ambos os lados da curva. Nestas circunstâncias, 67% dos casos deverão ficar incluídos dentro da média $\pm$ 1 d.p., 95% dentro da média $\pm$ 2 d.p. + 99,75% dentro da média $\pm$ 3 d.p.. Como, no caso do glaucoma, só interessa considerar os desvios no lado direito da curva, 97,5% dos indivíduos normais devem estar incluídos dentro da média $\pm$ 2 d.p.. Foi com esta metodologia que Leydhecker em 1959 [134] concluiu que os indivíduos com tensão igual ou superior a 21 mmHg (média $\pm$ 2 d.p.) deviam ser considerados anormais. Na verdade, durante muitos anos, tais indivíduos foram tidos não apenas como anormais mas como glaucomatosos, numa aceitação tácita de que tensão elevada é igual a glaucoma. Os valores encontrados por Leydhecker foram confirmados posteriormente, em numerosos trabalhos publicados na Europa [119], na América [219] e na Ásia [201]. Porém, a determinação do limite superior dos valores normais, com base na média $\pm$ d.p. não reflecte necessariamente a fronteira entre normal e anormal se a distribuição não for Gaussiana. Ora, vários estudos mostraram que a distribuição da tensão intra-ocular não segue a curva de Gauss, antes, apresenta um desvio no sentido dos valores mais elevados [22, 117]. A deflexão positiva no lado direito da curva, constituída por indivíduos com tensão ocular elevada contém, possivelmente, dois grupos: um grupo formado pelos indivíduos que têm um glaucoma manifesto diagnosticado por uma escavação glaucomatosa ou por um escotoma característico e um segundo grupo de indivíduos, em que os discos ópticos e os campos visuais não mostram alterações e que são indiferentemente designados, correntemente e também nesta tese, por hipertensos oculares ou «suspeitos de glaucoma».

1.1.5 Epidemiologia

A taxa de ocorrência do glaucoma na população tem sido objecto de vários estudos. Grande parte dos rastreios efectuados basearam-se na medição da tensão ocular e somente alguns avaliaram o campo visual ou o campo visual e o disco óptico. Foram utilizadas diversas metodologias no modo de selecção das amostras e no modo de condução dos rastreios. Não supreende, por conseguinte, que os resultados apresentem grande disparidade e sejam dificilmente comparáveis entre si. Por exemplo, num dos rastreios optou-se por observar um número elevado de indivíduos num só dia, noutro rastreio preferiu-se observar pessoas que responderam a anúncios nos jornais. No estudo de Oxford os indivíduos observados eram doentes ou familiares de doentes que recorreram ao hospital por doenças extra-oculares. Porém, no estudo de Ferndale [110] procurou-se observar toda a população entre os 40 e os 75 anos numa determinada localidade. Em alguns dos rastreios em que a perimetria foi efectuada, o estudo do campo visual foi limitado aos casos em que a hipertensão ocular tinha sido previamente detectada, deixando portanto, os casos de glaucoma normo-tensionais por diagnosticar. Calcula-se, com base nestes e noutros rastreios em que a perimetria foi parte determinante, que o glaucoma normo-tensional seja responsável por um terço a metade de todos os casos de glaucoma [35, 110, 134].

Outro aspecto que deve ser considerado e foi muitas vezes neglicenciado, é o da diferença entre incidência e prevalência. Ambas reflectem a ocorrência duma doença na população, mas enquanto que prevalência indica a proporção de doentes na população num tempo determinado, a incidência indica a proporção de novos casos durante um certo período de tempo. Assim, um só rastreio é suficiente para determinar a prevalência, mas a determinação da incidência exige rastreios repetidos. Por este motivo, a incidência do glaucoma na população não está ainda convenientemente determinada[132].

Pese embora todas estas limitações, aceita-se que o glaucoma afecte entre 0.43% e 2.9% da população com mais de 40 anos de idade [69]. Num trabalho recente [36], a incidência do glaucoma numa população Sueca, usando como critério da doença, um defeito campimétrico repetido em associação com uma escavação glaucomatosa, foi calculada como sendo de 0.24% por ano. Admitindo uma duração média da doença na ordem dos 10 anos a prevalência seria de 2.4%, o que confirma uma prevalência na ordem dos valores mais elevados encontrados em alguns dos rastreios anteriores.

1.1.6 Factores de risco e factores causais

De há alguns anos a esta parte a hipertensão ocular tende a ser considerada mais como factor de risco do que como factor causal. Uma tensão de 10 mmHg não indica que o doente esteja isento de vir a ter um glaucoma, mas apenas que o risco de desenvolver um glaucoma é diminuto. Do mesmo modo, um indivíduo com 40 mmHg tem cerca de 100% de probabilidade de evoluir para um glaucoma desde que viva tempo suficiente.

A mudança de atitude em relação à tensão intra-ocular é quanto a nós, desejável e faz com que seja dirigida maior atenção para a procura doutras causas ou para a vigilância do estado do nervo óptico. No entanto, convém não esquecer que a relação da hipertensão com o glaucoma pode também ser causal. A favor duma relação causal estão as experiências em que se usaram modelos da doença no animal, e que demonstraram que o aumento da tensão intra-ocular leva ao aparecimento da escavação típica [178], bem com o facto de, no homem, a experiência clínica sugerir que o abaixamento da tensão interrompe ou atrasa a evolução da doença.

Também a favor duma relação causal, apontam ainda, os casos em que o glaucoma sobrevém a situações de hipertensão intra-ocular secundária unilateral. Dum modo geral, pode-se afirmar que quanto mais baixo o valor tensional maior a probabilidade de impedir a progressão da perda de campo [158]. Esta é, de resto, a base racional em que assenta a decisão de tratar todos doentes com glaucoma.

Sem dúvida que a lesão do nervo óptico é influenciada por outros factores de risco, e no caso particular do glaucoma normo-tensional, esses factores assumem muito maior importância do que o valor tensional[59]. A idade é, reconhecidamente, um dos factores de risco mais importantes [25, 26]. A existência de hereditariedade do tipo multifactorial é também, desde há muito, reconhecida, e reflecte-se na maior tendência, de evolução para o glaucoma em indivíduos da mesma família ou em certas raças [21, 132].

A Miopia, [168], a cefaleia tipo hemicrânia [51] e o vasoespasmo [62] têm igualmente sido mencionados como factores de risco. A relação do glaucoma com a diabetes mellitus e com doenças cardio-vasculares, por outro lado, é pouco

clara. [132. 133]. A classificação dos hipertensos oculares em três grupos consoante o valor tensional e a relação C/D constitui, possivelmente, um dos processos mais úteis de graduar o risco de conversão. Tem. todavia, alguns inconvenientes que se prendem com a dificuldade de classificação da relação C/D, que exige um juízo altamente diferenciado e com a falta de relação entre a relação C/D e o glaucoma, decorrente da existência de grandes escavações fisiológicas numa percentagem significativa da população normal.

Apesar da relação estabelecida entre estes e outros factores de risco e o glaucoma, até à data, os melhores indicadores, conforme postula Anderson [6], de que um indivíduo possui uma combinação de factores que o colocam em risco são: 1) a presença da lesão, 2) o grau da lesão. Fica assim ilustrada a incapacidade de, com base no conhecimento actual dos factores de risco, emitir um juízo seguro sobre o prognóstico nas fases iniciais da doença.

1.1.7 Impacto na saúde pública e impacto no doente

Os dados sobre a ocorrência do glaucoma ou sobre a morbilidade do glaucoma em Portugal são escassos, sendo os estudos conduzidos pelo Serviço de Oftalmologia do H.S. João/F.M.P. os que mais contribuem para o esclarecimento da situação em Portugal [52. 53. 54].

Nos E.U.A. calcula-se que o glaucoma afecte cerca de 2.000.000 pessoas dos quais 80.0000 desenvolvem perda de visão compatível com o diagnóstico de cegueira legal. [212].

Entre os que sofrem de glaucoma cerca de metade desconhecem que têm a doença. Os cuidados médicos prestados aos doentes em que o glaucoma foi diagnosticado são responsáveis por 3.250.000 de consultas por ano, o que representa cerca de 8% do total de consultas de oftalmologia nos E.U.A. [153].

O número de doentes glaucomatosos que apresentam uma visão deficiente é obviamente superior ao número dos que desenvolvem um cegueira legal ou total. Os dados relativos à frequência de dificuldade de visão entre estes doentes são difíceis de encontrar, por várias razões e especialmente por falta de uniformidade nos critérios duma tal designação. Num inquérito conduzido pelo National Health Institute nos E.U.A., em que a deficiência visual foi definida como «marcada dificuldade em ver com um ou dois olhos mesmo com o uso de óculos», os problemas de visão devido ao glaucoma foram referidos por 0,6% da população.[132]

Por outro lado, o doente que toma conhecimento de que sofre de hipertensão ocular debate-se com um dilema de difícil solução. Ou aceita o conselho do médico de cumprir a medicação anti-hipertensora (se for essa a decisão) ou opta por não se tratar. Na primeira circunstância, terá a cargo uma despesa calculada (nos E.U.A.) entre 200 a 300 dolares por ano, durante toda a vida, e suportar os inconvenientes dum tratamento crónico e dos efeitos secundários e laterais. A medicação anti-hipertensora, actualmente, tende a concentrar-se nos beta-bloqueadores, medicamentos com menos efeitos secundários oculares mas que, mesmo assim, impõem algumas restrições na actividade física e não estão isentos de interacções com outros medicamentos. Pelo contrário, optando por não se tratar, o doente vive em permanente ansiedade, desconhecendo a evolução final da situação. Em ambas circunstâncias a qualidade de vida é severamente atingida, e o médico consciente desse facto, necessita de graduar o risco de conversão e propor tratamento somente àqueles em maior risco de conversão.

2 MÉTODOS DE PREVISÃO DA CONVERSÃO DA HIPERTENSÃO PARA O GLAUCOMA

Desconhece-se ainda o exacto mecanismo da progressão da H0 para o glaucoma bem com a razão da progressão só ocorrer em alguns doentes. Não há dúvida que a tensão intra-ocular, per se, principalmente na faixa dos 20-30 mmHg, não leva invariavelmente à lesão do nervo óptico. Quando a tensão é consistentemente superior a 30 mmHg, todavia, o risco de progressão aumenta consideravelmente. O grande número dos doentes com hipertensão ocular situa-se, porém, no primeiro grupo e são esses precisamente os que colocam os maiores problemas ao oftalmologista, que necessita de saber quais os métodos disponíveis de previsão da progressão da lesão do nervo óptico.

1.2.1 Exame dos campos visuais

A perimetria testa a capacidade do sistema visual de distinguir um «spot» de luz contra um fundo uniformemente iluminado, a chamada sensibilidade diferencial à luz ou sensibilidade a incrementos de luz.

Nos últimos anos, os métodos de perimetria estática suplantaram os métodos de perimetria cinética que, no entanto, continuam a ser aqueles com que os oftalmologistas estão mais familiarizados. A perimetria cinética apresenta, como é largamente reconhecido, várias limitações: dificuldade em identificar pequenas depressões da sensibilidade; as zonas com a mesma sensibilidade tendem a ser mal definidas; a dissociação estato-cinética (fenómeno de Riddoch) faz com que um estímulo em movimento seja mais fácil de detectar, e portanto aumenta a possibilidade dum pequeno escotoma passar despercebido; as isópteras não são fáceis de analisar estatisticamente, ao contrário do que acontece com a informação numérica da perimetria estática; e, finalmente, a perimetria cinética tem-se revelado de difícil automatização, devido à inconsistência das respostas principalmente na determinação das isópteras centrais.

A perimetria com estímulos fixos foi utilizada pela primeira vez em clínica por Ferree em 1933 [79], mas só muito mais tarde, na década de sessenta, a perimetria estática foi aceite como alternativa à perimetria cinética. A perimetria estática ultrapassou muitas das limitações da perimetria cinética, nomeadamente todas as referidas atrás, mas possui inconvenientes de outra ordem [149]: o tempo de exame é prolongado, especialmente se se pretender uma densidade de pontos adequada para traçar um escotoma com rigor; os resultados, são mais difíceis de interpretar (a folha de resultados exibe um conjunto complexo de dados) e é difícil quantificar a variabilidade dos resultados ou caracterizar a progressão dum defeito ao longo do tempo. A grande vantagem da perimetria estática reside, porém, na superioridade revelada como método de detecção precoce dos defeitos campimétricos [175].

Apesar de tudo, a sensibilidade da perimetria estática não pode deixar de ser considerada como insuficiente, uma vez que, conforme foi salientado, cerca de 50% dos axónios mostram sinais de degenerescência antes que um defeito campimétrico seja aparente. Por esta razão, é geralmente aceite que o estudo dos campos visuais dá uma medida relativamente tardia do grau de lesão do nervo óptico.

1.2.2 Exame do disco óptico

Vários estudos mostraram que a relação C/D (cup/disc ratio) constitui um indicador importante do risco de evolução para o glaucoma, [49, 57, 101] especialmente quando se associa a relação C/D com o valor da tensão intra-ocular. [232] O facto dos indivíduos com relação C/D elevada apresentarem maior risco de evoluir para o glaucoma é susceptível de duas interpretações: 1) a escavação é consequência do glaucoma, que embora estabelecido, não tem ainda tradução na perimetria; 2) as grandes escavações congénitas apresentam maior susceptibilidade à doença glaucomatosa. A relação C/D só pode ser considerada como factor de risco se aceitarmos a segunda interpretação. O valor da relação C/D como elemento de avaliação de risco é, todavia, condicionado por vários factores. Uma percentagem considerável dos axónios do nervo óptico [179] entra em atrofia antes do aparecimento dos defeitos campimétricos, indicando a falta de correlação entre a morfologia do nervo óptico e o estado funcional da doença. Por outro lado, os discos ópticos com escavações grandes não têm necessariamente um anel neuro-retiniano menor do que os discos com escavações de dimensões normais [182] e, obviamente, é o anel e não a escavação que interessa considerar.

Mas, a maior limitação reside, justamente, no critério de definição de escavação patológica. A distribuição da relação C/D, tal como a distribuição da tensão intra-ocular não é Gaussiana, antes apresenta um maior frequência relativa de escavações pequenas, com diminuição progressiva da frequência das escavações com maior relação C/D. [23] Assim, não é possível estabelecer os percentis para os valores normais, e obter consenso na definição do que é uma escavação patológica, com base somente no diâmetro da escavação.

A assimetria da relação C/D, por ser rara na população normal, é indubitavelmente mais importante do que a relação C/D considerada isoladamente, como ficou demonstrado num estudo em que os olhos com maior relação C/D desenvolveram um glaucoma invariavelmente mais cedo do que no olho adelfo [232].

A presença de hemorragias no disco óptico constitui outro parâmetro que tem recebido atenção como elemento de avaliação de risco. [63] Contudo, está ainda por esclarecer se as hemorragias são precursoras do glaucoma ou se, pelo contrário, representam um sinal da doença glaucomatosa.

Finalmente interessa referir que, para além destas limitações, o exame do disco óptico, medição da relação C/D e avaliação do estado do anel neuro-retiniano incluídas, está sujeito a erros de apreciação, mesmo nas mãos dos mais experimentados observadores.[89]

1.2.3 Visão cromática

Lakowski and Drance [128] mostraram que um número significativo de indivíduos com hipertensão ocular apresentam uma discromatopsia adquirida, mais evidente no eixo azul-amarelo. O mesmo resultado foi descrito por outros [64, 196]. Uma vez que uma percentagem (cerca de 20%, na maior parte dos estudos) de indivíduos tidos como suspeitos de glaucoma apresentam uma discromatopsia adquirida, seria de esperar que a discromatopsia fosse uma característica comum a todos os casos de glaucoma. Na verdade, cerca de 25% dos glaucomatosos nunca desenvolvem perda de visão cromática.[59]

No capítulo 3 descrevemos uma técnica alternativa, implementada recentemente, de medição da visão cromática — a sensibilidade ao contraste cromático. Apresentam-se os resultados da aplicação do método num grupo de doentes durante um «follow-up» prolongado. No capítulo 5 descrevemos uma outra técnica que permite estender o estudo da visão cromática para zonas extra-foveais da retina.

1.2.4 Sensibilidade ao contraste

A perda da sensibilidade ao contraste numa percentagem variável de indivíduos suspeitos de glaucoma tem sido bem documentada nos últimos anos. [6. 8. 9. 61. 120] Desde a introdução do método na clínica, têm surgido diversas variantes, a mais interessante das quais foi a combinação da modulação temporal à modulação espacial dos estímulos. [218] Deste modo, conseguiu-se melhorar consideravelmente os níveis de sensibilidade e de especificidade do método, mas mesmo assim sem que níveis satisfatórios tivessem sido atingidos.

O capítulo 4 é inteiramente dedicado a uma variante desta técnica: a utilização dum conjunto de barras com contraste variável como estímulo para a determinação do campo visual, em substituição do «spot luminoso», usado na perimetria convencional.

1.2.5 Sensibilidade ao «flicker»

A medição da sensibilidade ao flicker por métodos electrofisiológicos ou psicofísicos constitui outro processo, correntemente a ser investigado, com possível aplicação no diagnóstico precoce do glaucoma.

Na área da psicofísica, Breukink [44] e Tyler [218] mostraram que a curva de De Lange [56] está alterada quer no glaucoma quer na hipertensão ocular. A alteração da curva parece estar limitada a determinadas frequências temporais e não afectar a frequência crítica de fusão.

Evidência de ordem electrofisiológica aponta, também, para uma perda de sensibilidade ao «flicker» nos doentes com glaucoma e hipertensão ocular [214].

1.2.6 Detecção de movimento

Ao contrário da perimetria cinética, em que o limiar é determinado pelo momento em que o doente vê o estímulo, nos testes de detecção de movimento o limiar é determinado pelo momento em que o doente tem a percepção de movimento. A base racional do método assenta na demonstração histológica do atingimento selectivo e precoce das células ganglionares tipo P alfa que constituem o «input» da camada magnocelular no corpo geniculado lateral. A detecção do movimento é processada por este «sistema» enquanto que a detecção da cor depende maioritariamente das células ganglionares mais pequenas, as células P beta, que subservem o «sistema» parvocelular [170]. Duas variantes do método, têm sido usadas: a detecção à deslocação lateral, numa extensão variável, duma linha vertical situada na periferia do campo visual [76] e a detecção à deslocação de pontos que se movimentam dum modo coerente entre um conjunto de pontos cujo movimento é aleatório [46]. O primeiro

método, não pode ser considerado, em rigor, como dependente apenas da detecção de movimento já que outros mecanismos, tais como detecção da forma e detecção da posição poderão estar envolvidos[46].

As alterações na capacidade de detecção de movimento ou deslocação de imagens parecem estar presentes na fase inicial do glaucoma e em alguns doentes com hipertensão ocular. Embora numa fase incipiente, a determinação da sensibilidade de detecção de movimento contribui com outra metodologia psicofísica, para a demonstração das alterações funcionais do nervo óptico numa fase anterior à que produz os defeitos no campo visual.

1.2.7 Potenciais evocados corticais visuais

Os potenciais evocados corticais visuais são geralmente tidos como pouco úteis na avaliação do glaucoma ou da hipertensão ocular, devido à proeminência da representação macular no córtex visual e ao facto da lesão glaucomatosa afectar de, início, as células ganglionares que subservem as regiões paracentral e periférica do campo visual.

Numerosos estudos mostraram que os PECVs estão alterados nas fases mais avançadas do glaucoma, [40, 174] mas a alteração dos potenciais (o parâmetro avaliado é, habitualmente, a latência do maior componente positivo) nas fases iniciais da doença, não é suficientemente marcada para estabelecer uma separação clara entre a população doente e a população normal.

1.2.8 Electro-retinograma «pattern»

O electro-retinograma em resposta a um estímulo «pattern» (ERGP) tem, muito provavelmente, origem nas células ganglionares. O ERGP pode ser considerado, por conseguinte, como expressão directa do estado funcional das células mais directamente envolvidas no processo glaucomatoso. Por este motivo, e também por ser um exame objectivo, a aplicação do ERGP nos doentes com glaucoma e hipertensão tem suscitado enorme interesse entre os glaucomatologistas e é, actualmente, objecto de intensa investigação clínica em vários centros. O capítulo 2 é dedicado a esta técnica.

CAPÍTULO 2
ELECTRO-RETINOGRAMA PATTERN (ERGP)

2.1.1 Introdução

O Electro-retinograma (ERGF) consiste no registo das variações transitórias do potencial gerado na retina em resposta a um estímulo luminoso. O ERGF, tal como é obtido na clínica, é o resultado de potenciais gerados por toda a retina. A estimulação GANZFELD é geralmente utilizada de modo a garantir que toda a retina seja excitada e para normalizar as condições de estimulação. A estimulação fornece uma resposta de massa dependente da intensidade da luz.

Para que o ERG possa ter aplicabilidade clínica é necessário utilizar métodos não invasivos de detecção da actividade eléctrica intra-ocular. A resposta eléctrica da retina é, pois, registada na córnea com referência ao polo posterior. Na prática, o eléctrodo de referência deve ser colocado o mais próximo possível do polo posterior. A região temporal, junto ao canthus externo, é o local mais apropriado. O eléctrodo activo é colocado na córnea. A obtenção de um bom contacto na córnea constituiu, ao longo da história do ERG, um problema assinalável. Somente a partir de 1941, com a introdução das lentes de contacto para a correcção dos erros refractivos, foi conseguido um progresso real na técnica de registo [189].

Se se pretender a avaliação qualitativa de uma região particular da retina, torna-se necessário usar outros tipos de estímulos. ASHER [28] conseguiu registar um ERG usando como estímulo um feixe de luz localizado ao nervo óptico. O facto ilustra a importância do fenómeno da dispersão da luz na génese do ERG, e a inapropriação dum feixe de luz para estimular uma área localizada da retina. RIGGS et al [190], com o objectivo de evitar a dispersão intra-ocular e registar um ERG local, introduziram o estímulo «pattern» em alternância de fase: quando um quadrado claro alterna com um quadrado escuro, das mesmas dimensões, a luminância média em cada posição do estímulo não varia. Nestas condições, não há dispersão intra-ocular da luz para fora da área estimulada.

A primeira utilização clínica do estímulo «pattern» deve-se a LAWWILL [130]. O sinal obtido era pequeno, na ordem de alguns microvolts, comparado com a onda *b* do ERG induzido pela luz, que apresenta cerca de 300 microvolts.

A degradação da imagem causada pela lente de contacto é aqui muito importante, já que a resposta é dependente da imagem e, logo, da nitidez. A conjugação destes dois inconvenientes — pequena amplitude e eléctrodos que interferiam com a visão — não levou a um grande entusiasmo pela estimulação «pattern». Porém, mais recentemente, os sistemas de somação computorizada

e o aperfeiçoamento dos novos eléctrodos fizeram recrudescer o interesse pelo ERG «pattern».

Aquando da introdução do «pattern» como estímulo para obter o ERG focal julgou-se estar na presença do mesmo sinal tal como é obtido no ERG flash. Cedo se acumularam provas, contudo, de que a origem do ERGP reside em camadas mais internas da retina [37. 16. 143]. Desde então, um esforço considerável tem sido dispendido para estudar o ERGP quer no domínio experimental quer no domínio clínico.

2.1.2 ORIGEM DO ELECTRO-RETINOGRAMA «PATTERN»

Técnica de micro-eléctrodos intra-retinanos

Parte considerável do conhecimento actual sobre a origem ERGP deriva de estudos realizados no animal, em que o registo da intensidade de corrente eléctrica é efectuado com micro-eléctrodos introduzidos na retina. O método é baseado no facto de o ERG ser produzido por correntes eléctricas geradas pelas células da retina, mas que, obviamente, têm que entrar e sair das células em áreas determinadas. O direccionamento dos fluxos para dentro e para fora das células faz-se num plano radial em relação ao eixo eléctrico do globo ocular. Nos locais onde a corrente entra nas células a densidade da corrente no espaço extra-celular diminui. Inversamente, nos locais em que a corrente flui no sentido oposto a densidade da corrente no espaço extra-celular aumenta. Para qualquer lâmina da retina a corrente flui num plano ortogonal em relação ao eixo eléctrico do globo, dando origem a uma variação no potencial ao longo dessa lâmina [156]. Quando se pretende localizar a origem dum potencial registam-se as respostas obtidas com o eléctrodo colocado na face proximal de uma lâmina e, novamente, com o eléctrodo colocado na face distal da mesma lâmina. A diferença entre os potenciais obtidos em cada posição permite calcular, se for conhecida a resistência eléctrica nessa camada, a intensidade da corrente (lei de Ohm). A análise da diferença na densidade da corrente em várias camadas permite conhecer os locais das «sinks» e das «sources» [7].

Se o estímulo usado para produzir uma resposta da retina for um «spot» de luz obtém-se corrente cuja intensidade máxima é registada na retina distal. No entanto, quando se utiliza um estímulo «pattern» a resposta de máxima intensidade é obtida na retina proximal.

Embora a localização exacta dos fluxos seja difícil de encontrar, e possa ser complicada pela sobreposição de vários componentes, diversos trabalhos conduzidos por grupos diferentes, apontam para uma localização mais proximal dos potenciais gerados em resposta à estimulação «pattern» [197].

Experimentação no animal

MAFFEI e FIORENTINI [142] notaram que a amplitude do ERGP se reduz após a secção cirúrgica do nervo óptico. O intervalo de tempo entre a secção do nervo óptico e o surgimento da redução do ERGP cursava com o tempo conhecido de degenerescência retrógrada das células ganglionares. O ERG FLASH manteve-se sempre a um nível inalterado. Concluiram que a contribuição das células ganglionares é a mais importante na génese do ERGP.

HOLLANDER [108] tentou relacionar o desaparecimento do ERGP com a velocidade da degenerescência retrógada. A análise quantitativa na retina do gato revelou, de início, atrofia ou perda das células ganglionares na periferia temporal três semanas após a secção do nervo óptico. A atrofia interessava em primeiro lugar as células ganglionares de média dimensão, provavelmente células BETA. As células ALFA, muito mais numerosas, só apresentavam sinais de atrofia três meses após a secção (as células BETA constituem o substrato para o Sistema X e as celulas ALFA para o sistema Y). O resultado está de acordo com o facto, demonstrado previamente, da velocidade de degenerescência retrógada ser maior nas células de menor diâmetro.

Contudo, as diferenças entre espécies levantam obstáculos à extrapolação de resultados experimentais. Em ordem a minorar as limitações da extrapolação, MAFREI e FIORENTINI [144]) repetiram a experiência no macaco, sem dúvida, o modelo mais aproximado do homem. Após a secção intra-craneana do nervo óptico confirmaram a redução na amplitude do ERGP, com início entre as 6 e as 8 semanas após a secção.

DAWSON et al [55] provocaram a degenerescência retrógada das células ganglionares da retina por aplicação de diatermia junto aos bordos do nervo óptico no macaco RHESUS. Registos do ERG revelaram sinais normais oríundos das zonas não afectadas e reduzidos quando pesquisados nas zonas de atrofia. Trinta semanas depois, o exame histológico revelou extensa perda ganglionar.

Estudos paramétricos

Outro processo de mostrar a relação do ERGP com as células ganglionares baseia-se na demonstração da variação da amplitude da resposta em função das dimensões do estímulo (quadrados no xadrez, ciclos nas barras). Sabe-se que as células ganglionares apresentam uma característica peculiar conhecida por sintonia espacial. Diz-se haver sintonia espacial quando uma célula responde optimamente a uma frequência espacial com atenuação rápida da resposta a frequências imediatamente superiores e inferiores [162].

A sintonia resulta da organização concêntrica dos campos recptores em que o centro e a periferia têm uma acção antagonista [72]. A sintonia espacial depende não só da frequência espacial do estímulo mas também das dimensões dos próprios campos receptores. Por sua vez, a dimensão dos campos receptores varia ao longo da retina [50]. A sintonia espacial não é a única característica funcional distintiva das células ganglionares. Estas, são ainda capazes de responder à variação de contraste e não meramente à variação de luminância, como acontece com os foto-receptores.

O ERGP, se for originado nas células ganglionares, deverá pois variar, na amplitude ou na latência, com a: a) frequência espacial; b) localização na retina; c) contraste. Vários trabalhos concebidos de modo diverso convergem, muna maioria apreciável, na confirmação da dependência do ERGP pelos factores acima enunciados [16, 18, 37, 104, 127]. O trabalho de THOMPSON [213] merece uma referência especial. THOMPSON estudou o efeito da espessura relativa das várias camadas da retina nos componentes do ERGP. Na periferia, entre os 12.3 graus e os 25.6 graus predominavam as respostas à variação da luminância. No centro, numa área com 12.3 de diâmetro onde as camadas plexiforme interna e ganglionar são mais espessas, predominavam as respostas dependentes da imagem. Além disso, a amplitude da onda N95 mostrou estar positivamente relacionada com o volume das células ganglionares.

Evidência clínica

Aos dados provenientes da experimentação no animal e dos estudos paramétricos, que apontam para o envolvimento das celulas ganglionares, juntam-se outros dados, cada vez mais numerosos, de natureza clínica.

A suposição de que o ERGP tem origem nas camadas mais proximais da retina e, por conseguinte, poder alargar a área da retina que é possível estudar pela electrofisiologia levou, desde há alguns anos a esta parte, ao uso do ERGP em vários centros clínicos. A informação proveniente da clínica é abundante e tem contribuído para a compreensão da origem do ERGP (loci diferentes para a génese do ERGP e do ERG «flash» poderão ser inferidos se for possível demonstrar alterações nos traçados em doenças que afectam especificamente uma ou outra camada da retina). Na verdade, o ERGP tem-se revelado de grande utilidade na clínica não obstante as dúvidas que persistem sobre o local e o modo de geração dos potenciais que o formam.

O ERGP tem sido usado em doentes com alterações do nervo óptico (nevrite óptica, atrofia óptica, ambliopia e glaucoma) e com alterações maculares.

Resumo: A origem proximal do ERGP

Em todos os trabalhos em que o objectivo foi procurar o local de origem do ERGP a análise do resultados é dificultada pela diversidade de protocolos utilizados. As respostas contêm ondas positivas e negativas. A onde positiva poderá ter uma origem diferente da onda negativa. Em alguns trabalhos, por razões históricas, não é feita referência à onda estudada ou comparam-se componentes diferentes [27].

No que concerne aos trabalhos centrados na patologia espontânea ou induzida do nervo óptico importa considerar a possibilidade de degenerescência retrógada trans-sináptica.

Na verdade, VAN BURIAN [230] e IKEDA et al [113] demonstraram alterações císticas na camada nuclear interna e disfunção das células bipolares, respectivamente, após a secção do nervo óptico. Por outro lado, as células ganglionares podem sobreviver até cerca de 9 meses após a secção do nervo óptico no espaço intra-craneano e algo menos quando a secção é intra-orbital [143, 108]. Em muitos estudos só foi utilizado um tipo de estimulação, por exemplo, xadrez com elementos da mesma dimensão. Sabe-se, contudo, com base em registos intra-retinianos serem as células ganglionares separáveis pelas respostas a estímulos de diferentes dimensões. Diferentes tipos de células ganglionares poderão ser, então, detectados pela redução selectiva do ERGP em determinadas frequências espaciais. Infelizmente, os trabalhos que exploraram esta linha de investigação não produziram resultados concludentes. HARRISON et al [102] demonstraram que a redução da amplitude do ERGP, em casos de degenerescência retrógada, surge mais precocemente quando se usam estímulos de alta frequência espacial. No entanto MAFFEI e FIORENTINI [144] obtiveram resultados semelhantes com estímulos de baixa frequência espacial.

Na ambliopia, os resultados são ainda mais difíceis de interpretar dada a natureza da doença, de contornos mal esclarecidos, principalmente no adulto. Em crianças, todavia, os resultados apresentados por ARDEN e WOODING são

convincentes [17] e parece ser possível afirmar haver uma correlação positiva entre o grau de ambliopia e a redução da amplitude do ERGP.

Enquanto que a origem próximal do ERGP, embora fortemente sugerida, não pode ser afirmada de um modo conclusivo, a natureza local do ERGP não oferece dúvidas. De facto, a ausência de efeito da luz circundante na morfologia ou na amplitude do ERGP, ao contrário do que acontece com o ERG «flash» pode ser entendida como prova da natureza local da resposta.

A utilização clínica do ERGP tem confirmado largamente esta observação. Já em 1977 SOKOL e BLOOM [204] afirmavam que o ERGP configura as condições ideais para o estudo da mácula, afirmação secundada por outros autores [12, 107].

PORCIATTI e VON BERGER [174], consideram numa avaliação de conjunto, que o ERGP contém respostas a variações de luminância e respostas a variações de contraste. Ambas respostas contribuiriam, com pesos diferentes segundo a frequência espacial do estímulo, para a formação do ERGP. SKRANDIES et al [207], no mesmo sentido, sugerem que o ERGP é uma resposta de conjunto, dependente da integridade funcional das camadas interna e externa da retina.

2.1.3 O ERGP E A UTILIZAÇÃO CLÍNICA

Análise dos traçados

A morfologia do PERG varia consoante as condições do estímulo. Quando o estímulo é apresentado com uma frequência tal que a retina pode recuperar antes da apresentação do estímulo seguinte, obtém-se uma resposta dita transitória. Quando o estímulo é apresentado com uma frequência de 8 Hz ou superior, a retina é incapaz de recuperar do estímulo anterior e a resposta obtida é designada de «equilíbrio» ou «steady-state». Também se obtém uma resposta de equilíbrio quando o estímulo é modulado sinusoidalmente. A resposta transitória contém habitualmente duas oscilações. A primeira, positiva, é registada aos 50 mseg. A segunda, negativa, regista-se aos 95 mseg. Por vezes é ainda possível registar uma pequena deflecção negativa que surge aos 35 mseg. A amplitude da onda P50 pode ser medida desde a linha de base até ao pico ou desde o vale da deflecção negativa até ao pico da onda positiva. A medição da amplitude da onda N95 pode ser feita desde a linha de base [127] ou desde o pico da onda positiva até ao vale da onda negativa [5].

A amplitude da resposta de equilíbrio, supostamente dominada pelo componente negativo, mede-se do pico ao vale, ou através da análise de Fourier (FFT — fast Fourier transform). No caso da aplicação da análise de Fourier deve-se medir a amplitude da segunda harmónica que é específica da resposta «pattern» [159].

A latência quer da onda positiva quer da onda negativa é bastante estável. ARDEN não encontrou alterações na latência em doentes com glaucoma [224], diabetes [15], ambliopia [19] ou com degenerescência macular [12]. No entanto, HOLDER [107] encontrou diferenças significativas na latência da P50 em doentes com descolamento da retina, ocusão de ramo da veia central da retina e erros refractivos. A latência era estável na doenças do nervo óptico.

Posição dos eléctrodos

A utilização de eléctrodos que não interfiram com a visão é mandatória. Um dos eléctrodos que satisfaz esta condição é o eléctrodo de folha de ouro. O eléctrodo de folha de ouro deve ser colocado na pálpebra inferior, na linha média, de modo a contactar a superfície corneana mas sem interferir com o eixo visual. A deslocação lateral do eléctrodo causa diminuição da amplitude do traçado e deve ser evitada. Outro problema que exige atenção é o da contaminação pela actividade muscular da pálpebra. Os potenciais gerados na pálpebra podem ser dezenas de vezes superiores ao sinal. A maior parte dos sistemas de somação possuem programas de rejeição que eliminam facilmente estes potenciais de grande amplitude mas o mesmo não acontece com os potenciais de menor amplitude (2 a 5 vezes o sinal) que surgem habitualmente em resultado de pequenos movimentos oculares ou do pestanejo. A inclusão destes potenciais nos traçados não só diminui a relação sinal / ruído como também pode confudir a interpretação da resposta, uma vez que mimetiza o próprio ERGP.

A posição do eléctrodo de referência reveste-se também de grande importância. O fluxo de corrente tem que atravessar não só as estruturas do globo, mas também as estruturas ósseas e os tecidos cutâneos. O sinal de pequena amplitude, mistura-se com artefactos foto-eléctricos e pode ser contaminado por potenciais oriundos do nervo óptico ou do córtex.

Acresce que, a actividade eléctrica do olho adelfo pode afectar o traçado. HESS e BAKER [104] estudaram a relação entre a posição do eléctrodo de referência e a contaminação pelos potenciais corticais e concluíram ser a contaminação inferior a 10% quando o eléctrodo é colocado na têmpora ipsolateral. BERNINGER [37] registou ERGPs com eléctrodos de referência colocados em várias posições entre a orelha e a região temporal anterior junto ao supracílio e concluíu ser esta última posição a menos sujeita à variabilidade individual e à contaminação por potenciais estranhos ao ERGP.

Esborratamento óptico

O ERGP é muito sensível às variações de contraste. Não é de supreender, por conseguinte, que o esborratamento da imagem, de causa óptica, leve à diminuição da amplitude da resposta.

ARDEN e VAEGAN [18], entre outros, estudaram o efeito do esborratamento na amplitude dos traçados e concluíram que a redução da amplitude é mais marcada quanto maior a frequência espacial do estímulo. A redução na amplitude quando o estímulo é um xadrez em que cada quadrado subtende 1 grau é desprezível para erros refractivos de cerca de 1 dioptria e é ainda menor quando o estímulo é de maiores dimensões. Na prática, é improvável que alguém possua um erro refractivo superior a 1 dioptria sem estar consciente desse facto ou sem ser detectado pela medição da acuidade visual com e sem buraco estenopeico. Uma vez que o esborratamento leva a uma redução de amplitude em função da frequência espacial é conveniente utilizar, pelo menos, duas frequências espaciais. Uma diferença na amplitude maior da que seria de esperar com base nas propriedades de sintonia espacial e de sobre-representação macular deve alertar para a presença de um erro refractivo não corrigido.

Efeito do diâmetro pupilar

O diâmetro pupilar tem um efeito marcado no ERG Flash. O ERGF é uma resposta à luz cuja amplitude depende, entre outros factores, da intensidade da iluminação na retina. A iluminação na retina varia com a intensidade do estímulo e a área pupilar segundo a relação ILUMINAÇÃO NA RETINA = LUMINÂNCIA × DIÂMETRO PUPILAR (Quando a luminância é de 1 cd/m2 e a área pupilar de 1 mm2 a iluminação na retina é de 1 troland). Todavia, o diâmetro pupilar não deverá afectar o ERGP uma vez que a resposta não é evocada pela luz. DRASDO e THOMPSON [213] fizeram variar o diâmetro pupilar e a luminância média do estímulo «pattern» de modo a manter o nível de iluminação na retina.

Verificaram que a amplitude da resposta é máxima quando o diâmetro é de 2.7 mm, resultado que é devidamente explicado pela diminuição das aberrações ópticas do olho (efeito do buraco estenopeico). Não estudaram, porém, o efeito do diâmetro pupilar em situações de miose e midríase máxima, situações frequentes em clínica por razões terapêuticas ou por razões diagnósticas. HOLDER E HUBER [109] não encontraram diferença na amplitude das ondas P50 ou N95 em olhos com pupilas naturais e em miose extrema.

Pode-se, pois, concluir que o diâmetro pupilar não afecta o ERGP mas importa salientar que as variações do diâmetro pupilar acompanham-se, quase sempre, de variações no poder de acomodação e, consequentemente, da diminuição da nítidez da imagem na retina, pelo que é de aconselhar a execução do ERGP em sujeitos livres da acção de drogas com efeito sobre a pupila.

2. O PAPEL DO ERGP NA AVALIAÇÃO DOS DOENTES COM GLAUCOMA E HIPERTENSÃO OCULAR

2.2.1 Introdução

Nos últimos anos o ERGP tem sido intensamente aplicado no estudo do glaucoma. A melhoria nas condições de estimulação e de registo bem como a evidência clínica e laboratorial do local de origem — as células ganglionares — dos potenciais que constituem o ERGP explicam o interesse crescente na utilização desta nova técnica.

Na verdade, o interesse dos glaucomatologistas reside na possibilidade de dispor dum teste clínico de avaliação da função das células ganglionares. Resultados de vários estudos sugerem que o ERGP está alterado na doença glaucomatosa e que pode produzir a primeira evidência de lesão glaucomatosa. Marx et al [145] mostraram que o ERGP apresenta uma redução na amplitude, em animais com glaucoma induzido pelo laser, antes que a escavação glaucomatosa possa ser detectada.

WANGER e PERSSON[222] estudaram doentes com glaucoma unilateral diagnosticados segundo os critérios clássicos: alterações no disco óptico, tensão intra-ocular elevada e defeitos campimétricos. Encontraram, em todos os casos, uma redução na amplitude no ERGP, em relação ao olho adelfo. Os mesmos autores noutro trabalho [221] publicam os resultados do estudo do ERGP em 7 doentes com hipertensão. 4 doentes apresentavam amplitude reduzida no ERGP. Entre estes, 3 desenvolveram um quadro compatível com glaucoma nos 6-15 meses subsequentes.

PAPST [163] afirma estar o ERGP reduzido em doentes com tensão intra-ocular superior a 30 mmHg.

Trabalhos mais recentes como o de HOLDER [107] mostraram uma redução selectiva do componente negativo em casos de doença do nervo óptico e uma redução de ambos os componentes no glaucoma.

WEINSTEIN [224] afirma que a redução do ERGP é selectiva para a onda negativa e que tal redução pode ser demonstrada quer no glaucoma quer em alguns dos doentes com hipertensão ocular.

Há um largo consenso na aceitação do facto do ERGP estar alterado no glaucoma [115, 207, 215, 216, 217, 221]. O ERGP parece, também, estar positivamente relacionado com a evolução da doença, isto é: o ERGP está mais afectado nas fases mais avançadas da doença.

Faltam, ainda assim, estudos longitudinais de tempo suficiente, para estabelecer uma relação de causa e efeito entre os distúrbios dos axónios, de natureza circulatória ou outra, que estão na base do processo glaucomatoso e os potenciais que formam o ERGP.

Numa apreciação global, subsistem ainda dúvidas, se a diminuição do ERGP tem valor diagnóstico ou prognóstico em indivíduos normais dum grupo etário elevado, frequentemente afectados por doenças sistémicas, opacidades dos meios ou, inclusivamente pelo efeito acumulativo da perda de células neuronais fruto do próprio envelhecimento. No que respeita ao glaucoma está ainda por determinar qual o componente do ERGP mais afectado, qual o carácter dessa alteração, e se ocorre isoladamente ou em conjunto. Embora a associação do ERGP «anormal» (com as reservas que a indefinição de anormal impõe) com o glaucoma pareça ser clara o mesmo não se passa quando se considera a hipertensão ocular. A imprecisão desta relação provém de dois factos: por uma

lado os trabalhos publicados sobre a matéria não abundam, e por outro, os critérios utilizados na definição de hipertensão ocular são muito variáveis e, frequentemente, não são descritos dum modo explícito.

Acresce que o ERGP é um potencial de muita pequena amplitude (raramente excede 6 microvolts), variável e sujeito a vários artefactos. Tem sido defendido, em consequência, que estas dificuldades limitam grandemente ou impedem a utilização clínica do ERGP.

O trabalho que apresentamos procurou responder a algumas destas questões. Os objectivos foram: testar a aplicabilidade clínica do ERGP ao longo de várias visitas; avaliar a variabilidade dos resultados; encontrar os parâmetros que melhor definem o ERGP «anormal»; investigar se a redução no ERGP antecede a demonstração dum defeito campimétrico e avaliar o efeito do tratamento com anti-hipertensores.

O ERGP é mais difícil de executar do que um teste psicofísico, como por exemplo a medição da visão cromática, (mas mesmo assim, mais rápido e suportável pelos doentes, do que um exame perimétrico) e tem ainda a desvantagem de estar sujeito a uma maior variação do que os testes psicofísicos. Apesar disso, nas condições de realização deste estudo, o ERGP separa eficazmente todos os doentes com glaucoma dos indivíduos normais e mostra uma redução na amplitude em doentes com hipertensão, proporcional à severidade da doença. A progressão da doença pode ser monitorizada, em doentes com hipertensão que densenvolveram subsequentemente defeitos campimétricos: nestes doentes o ERGP foi consistentemente anormal durante um período de dois anos. Acresce que, nos casos em que o médico assistente decidiu iniciar o tratamento, registou-se um aumento significativo na amplitude do ERGP, num período de 6 meses. Tal nunca aconteceu nos doentes não tratados do mesmo grupo ou naqueles em que o tratamento tinha sido instituído há mais tempo, pelo que é muito provável que o ERGP possa monitorizar a evolução nesta fase inicial da doença.

2.2.2 MATERIAL E MÉTODOS

Métodos

O ERGP foi obtido de ambos os olhos segundo o método descrito por Arden et al [16]. Foram usados eléctrodos de ouro colocados na palpebra inferior, na linha média, de modo a não interferir com a visão. Eléctrodos cutâneos, com uma tacícula de 10 mm de prata-cloreto de prata, iguais aos vulgarmente em uso em electroencefalografia, foram utilizados. O eléctrodo terra foi colocado na região frontal (um para ambos os olhos) e o eléctrodo de referência colocado na têmpora ipsilateral a 2 cm do supra-cílio. Usou-se um creme condutor sob o eléctrodo. Por vezes foi necessário efectuar uma ligeira escarificação com uma agulha do tipo das agulhas de sondagem das vias lacrimais de modo a facilitar a condução entre a pele e o eléctrodo, com o objectivo de conseguir uma impedância inferior a 5.000 Ohms.

O estímulo consistia num xadrez de quadrados escuros e claros apresentado num monitor monocromático de TV controlado por um gerador de imagens T221 (Faulkner-West associates). Foram utilizados quadrados com duas dimensões: o menor subtendia 56 minutos de arco na retina à distância a que o exame foi realizado (1 metro); o menor subtendia 7 graus à mesma distância. A área total de retina estimulada foi de 22 × 16 graus.

O modo de apresentação foi o de alternância de fase com uma frequência de 3 HZ e «duty cicle» de 50%. No registo do ERGP «steady-state» a frequência

temporal utilizada foi de 8 Hz. Contraste na ordem de 96% e uma iluminação média de 120 cd/m2 foram utilizados. Quer o contraste quer a luminância média foram frequentemente calibrados com um fotometro Tektronix J16 com uma sonda calibrada em cd/m2. O monitor foi rodeado por um campo branco envolvente (50 × 50 graus) e iluminado com uma intensidade semelhante à intensidade do monitor.

O tempo de análise variou entre 115 mseg e de 250 mseg consoante se pretendia registar a onda positiva ou a onda negativa. O «sample period» era de 1 milisegundo. 250 respostas foram recolhidas, no mínimo, antes de aceitar um registo, excepto quando a relação sinal-ruído se revelasse constante, caso em que que se interrompia a aquisição dos potenciais.

Os potenciais foram amplificados 25.000 vezes quando se pretendia registar o componente positivo ou 100.000 vezes no caso do componente negativo. Em ambas as situações a filtração manteve-se inalterada: banda passante entre 0.5 Hz e 100 Hz.

O resultado final representava a média obtida «off-line», de pelo menos três desses registos. O aparelho incorporava um sistema de rejeição de artefactos, efectivo para potenciais superiores a 9,8 microvolts pelo que se potenciais estranhos ao ERGP ocorressem, oriundos dos músculos ou do pestanejo, eram eliminados, reduzindo-se a contaminação do ERGP. Nos traçados obtidos com tempo de análise de 250 milisegundos, registaram-se duas respostas consecutivas. A inclinação dos traçados por inclusão de corrente directa podia, então, dentro de certos limites, ser compensada manual ou electronicamente. O objectivo era definir uma linha de base a partir da qual se pudesse medir a amplitude da onda negativa. (ver figura em resultados)

Material

Os doentes foram recrutados na consulta de glaucoma do Moorfields Eye Hospital, Londres. Todos os indivíduos foram sujeitos na observação inicial a um exame oftalmológico que incluía biomicroscopia, fundoscopia, fotografia do disco óptico, tonometria de aplanação e perimetria estática computorizada (Humphrey, programa 30-2), e classificados em 5 grupos, segundo os critérios especificados adiante. A classificação foi feita por olhos, uma vez que a observação revelava diferentes situações no mesmo indivíduo. Contudo, grande parte dos indivíduos foram colocados na mesma classe para ambos os olhos. Só os defeitos detectados em duas visitas foram valorizados. Por defeito campimétrico entendeu-se uma ou mais regiões do campo visual com uma depressão igual ou superior a 10 decibeis (dB), associadas a 1 ou mais «spots» adjacentes com uma depressão igual ou superior a 5 dB.

Para classificar os doentes com hipertensão, que constituem a larga maioria deste estudo, recorremos ao trabalho de YABLONSKI [233]. Yablonski avaliou a evolução dum grupo de doentes com hipertensão ocular durante um período de 5 anos com o objectivo de saber qual a taxa de conversão para glaucoma em função da tensão ocular e da relação C/D registadas na primeira observação. A análise dos resultados mostrou que 100% dos olhos com T.O. igual ou superior a 28 mmHg e relação C/D (diâmetro vertical) superior a 0.6 desenvolveram glaucoma, num período de 5 anos. Olhos com T.O. igual ou superior a 28 mmHg e relação C/D inferior a 0.6 e olhos com T.O. inferior a 28 mmHg e relação C/D igual ou superior a 0.6 evoluíram para glaucoma em 41% e 44% dos casos respectivamente, durante o mesmo intervalo de tempo.

Apenas 4% dos olhos com T.O. inferior a 28 mmgh e relação C/D inferior a 0.6 desenvolveram glaucoma. Estes resultados estão na base da nossa divisão de hipertensão em três níveis: alto, médio e baixo risco. Independentemente da tensão ocular ou da relação C/D, os olhos com hipertensão ocular foram classificados como suspeitos quando os «loci» testados pelo programa 30-2 do perímetro de Humphrey revelavam uma perda de sensibilidade superior a 5 dB e inferior a 10 dB. O critério utilizado está resumido no quadro 2-1.

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO

	P.I.O (mmHg)		RATIO C/D	CAMPO VISUAL
CONTROLE	< 21	E	< 0,6	NORMAL
BAIXO RISCO	21-26	E	< 0,6	NORMAL OU SUSPEITO
MÉDIO RISCO	> 26	OU	> 0,6	NORMAL OU SUSPEITO
ALTO RISCO	> 26	E	> 0,6	NORMAL OU SUSPEITO
GLAUCOMA	qualquer		> 0,6	ANORMAL

SUSPEITO: Limiar elevado em 1 ou mais loci > = 5 dB e < 10 dB
ANORMAL: Limiar elevado em 1 ou mais loci > = 10 dB mais um locus adjacente com perda > = 5 dB e < 10 dB

QUADRO 2-1 — Critério aplicado na classificação dos doentes como glaucomatosos ou hipertensos oculares em diferentes riscos de conversão para o glaucoma. P.I.O. refere-se à tensão intra-ocular medida por aplanação. Ratio C/D refere-se à relação entre o diâmetro vertical da escavação e o diâmetro vertical do disco óptico, diâmetros avaliados por fotografia com estereopsia. Os dados relativos aos campos visuais referem-se à perimetria pelo perímetro de Humphrey.

Grupo de controle

48 indivíduos, recrutados entre o pessoal do hospital ou entre os familiares dos doentes com idades entre 21 e 70 anos, média 41 ± 11 anos, serviram de controle. O exame ocular e o exame sistémico não revelaram qualquer anormalidade.

Procedimento ao longo do ensaio

Os doentes foram enviados à clínica de electrodiagnóstico, onde o ERGP e outros exames foram realizados, sem qualquer informação clínica. Os testes foram realizados por técnicos que desconheciam a situação clínica dos doentes, com intervalos aproximados de 5/6 meses. A medição dos traçados foram efectuadas em duas ocasiões por diferentes investigadores que, em raros casos, tomaram a decisão de excluir alguns dos resultados. Esta decisão justificava-se sempre que havia evidência de inconsistência ou má técnica de registo. As causas mais frequentes dum mau traçado ligavam-se à interferência da corrente (50 Hz) ou à lacrimação excessiva.

Os resultados foram armazenados numa base de dados e reexaminados repetidamente. Na parte final do ensaio, a informação clínica foi introduzida

na mesma base de dados debaixo da supervisão do médico que deu assistência clínica aos doentes durante os dois anos. Só nessa altura o médico assistente tomou conhecimento dos resultados. Até então, o ensaio pode ser considerado «duplo cego».

2.2.3 Resultados

A figura (2-1) mostra um traçado típico com os dois componentes, normalmente presentes, identificados. A onda córneo-positiva designada por P50 foi

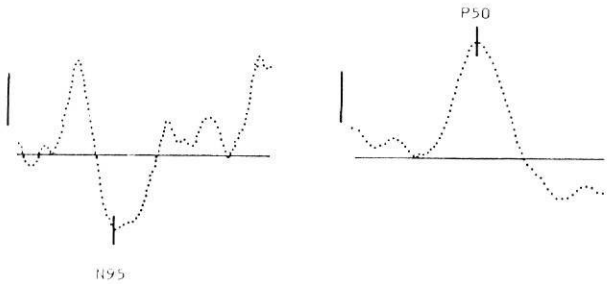


FIGURA 2-1 — Diagrama dum eléctro-retinograma «pattern» mostrando os componentes principais: a onda córneo-positiva ou P50 e a onda córneo-negativa ou N95. A amplitude da onda P50 foi medida desde a linha de base até ao pico da deflexão enquanto a amplitude da onda N95 foi medida desde a linha de base até ao vale da deflexão. Neste estudo consideraram-se, ainda, mais duas medidas indirectas: a relação N95/P50 e a amplitude total, P50 + N95.

RESULTADOS DO ERGP POR CLASSES (1.ª VISITA)

CLASSE	IDADE	P50	N95	N95/P50	P50 + N95
GLAUCOMA					
Média	56	1,55	0,23	0,15	1,80
D. P.	15	0,47	0,27	0,19	0,60
N.	32				
ALTO RISCO					
Média	54	2,21	0,87	0,41	3,10
D. P.	10	0,70	0,69	0,29	1,11
N.	58				
MÉDIO RISCO					
Média	54	2,23	1,24	0,60	3,47
D. P.	10	0,71	0,69	0,35	1,03
N.	55				
BAIXO RISCO					
Média	55	2,63	0,98	0,39	3,61
D. P.	11	0,73	0,86	0,35	1,19
N.	54				
CONTROLE					
Média	41	2,97	1,39	0,48	4,36
D. P.	11	0,77	0,62	0,21	1,12
N.	48				

D. P. Desvio-padrão
N. Número de olhos

QUADRO 2-2 — Média e desvio-padrão dos resultados obtidos nos vários grupos de doentes e no grupo de controle (1.ª visita). Indicam-se os valores para os 4 parâmetros avaliados, P50, N95, N95/P50 e N95 + P50. O número de olhos por grupo bem como a média de idades em cada grupo, são muito semelhantes.

medida desde o vale da pequena deflecção negativa que antecede a P50 até ao pico da P50. A amplitude da onda negativa foi medida a partir da mesma linha de base mas usando dois traçados sucessivos de modo a minimizar os erros resultantes da inclinação dos traçados, até ao vale da onda negativa ou N95. No traçado normal, a amplitude da onda N95 deve ser pelo menos metade da onda P50. A diminuição do contraste leva à alteração desta relação, reduzindo o componente positivo menos do que o negativo e isolando, por consequência, este último [224]. Todavia, a experiência prévia do nosso laboratório e a nossa própria (não descrita) mostra que o registo do ERGP é muito dificultado por níveis inferiores de contraste, razão pela qual optamos por manter o contraste a 100%.

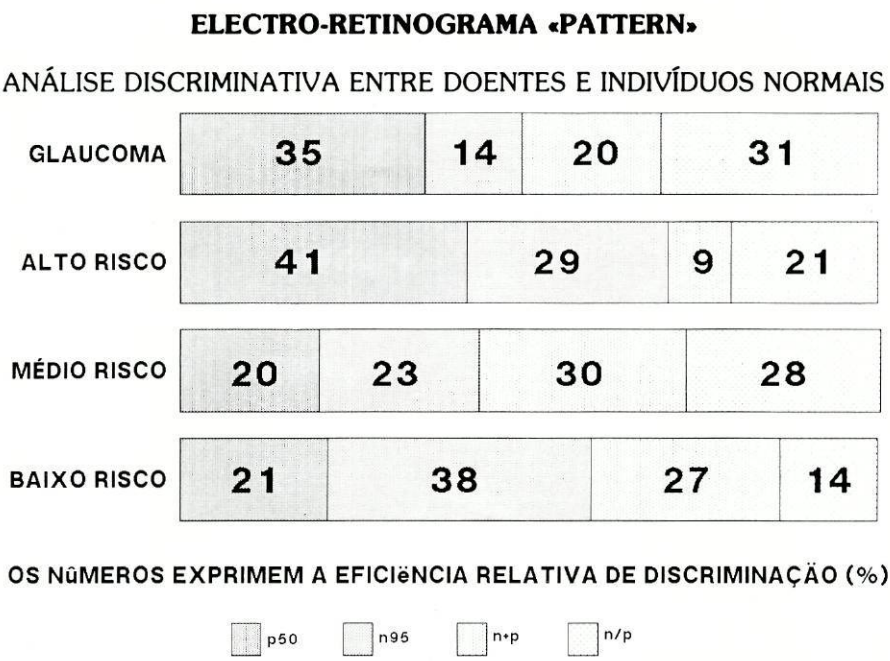


FIGURA 2-2 — Análise discriminativa entre os diversos grupos de doentes e o grupo de controle. O método permite pôr em evidência a importância relativa de cada um dos parâmetros na discriminação entre os grupos. Dum modo geral o parâmetro mais útil é o componente positivo. O componente negativo, por sua vez, é o parâmetro mais útil na separação entre o grupo de controle e o grupo com H0 de baixo risco. O facto sugere o atingimento precoce e selectivo da onda N95.

O «cohort» estudado e os resultados do primeiro teste mostram-se no quadro 2-2. Os vários grupos de doentes apresentavam idades semelhantes. A idade média do grupo de controle era, contudo, ligeiramente inferior. As amplitudes da onda P50 e da onda N95 apresentaram um redução proporcional à severidade da situação. O «ratio» N/P apresentava-se reduzido no grupo de glaucoma mas não nos grupos de hipertensão: o facto reflecte a dificuldade da determinação de «ratios» entre dois parâmetros cujos valores envolvem grandezas muito pequenas. O quadro 2-3 mostra o resultado da análise de variância usando todos os parâmetros do ERGP descritos no quadro 2-2. O grupo com glaucoma é significativamente diferente de todos os outros; os grupos com hipertensão de alto e médio risco diferem significativamente entre si; o grupo de baixo risco não é significativamente diferente do grupo de controle. É evidente que, no que respeita às médias dos grupos, a amplitude do ERGP reflecte adequadamente a progressão da doença.

De notar que os defeitos campimétricos nos doentes com glaucoma são ligeiros e que a média da hipertensão ocular, neste grupo é de 17,4 ± 3,76 mmHg, valor inferior ao do grupo com hipertensão de baixo risco (18,7 ± 5,7 mmHg) o que não supreende, tendo em conta que todos os doentes com glaucoma estavam em tratamento. Nos grupos de médio e alto risco, alguns doentes cumpriam tratamento, mas na maioria dos casos a tensão intra-ocular estava relativamente elevada. A média para estes grupos é de 23 ± 4,8 mmHg. Os resultados, por consequência apontam para uma correlação entre a lesão glaucomatosa e a amplitude do ERGP, mais do que para uma relação entre o valor tensional e a amplitude do ERGP.

ERGP: ANÁLISE DA VARIÂNCIA ENTRE OS GRUPOS

	CONTROLE	BAIXO RISCO	MÉDIO RISCO	ALTO RISCO
GLAUCOMA				
F	41.68	19.36	28.45	15.88
G.L.	4/75	4/81	4/82	4/85
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ALTO RISCO				
F	8.13	2.64	2.75	
G.L.	4/101	4/107	4/108	
P	< 0.05	NS	NS	
MÉDIO RISCO				
F	7.46	3.35		
G.L.	4/82	4/104		
P	< 0.05	NS		
BAIXO RISCO				
F	2.83			
G.L.	4/97			
P	NS			

G.L.: graus de liberdade

NS : Diferença estatisticamente não significativa

QUADRO 2-3 — Análise de variância entre os vários grupos usando todos os parâmetros avaliados. Indicam-se os valores de «F», graus de liberdade e os valores de «p» (ANOVA), entre os vários grupos entre si. Verifica-se que o grupo com glaucoma é significativamente diferente de todos os outros; os grupos com H0 de alto risco e de médio risco são significativamente diferentes dos grupo com glaucoma e de controle; o grupo com H0 de baixo risco é apenas significativamente diferente do grupo com glaucoma.

A figura 2-2 mostra o resultado da análise discriminante. Este método põe em evidência a importância relativa dos vários parâmetros do ERG no que respeita à capacidade discriminante entre os vários grupos. Dum modo geral, o parâmetro mais importante na separação entre os grupos é a onda P50. No grupo de baixo risco o parâmetro mais importante é a onda N95: este achado está de acordo com a observação prévia, no nosso laboratório, de que a amplitude da onda N95 pode estar selectivamente reduzida nas fases iniciais da doença[224]. O parâmetro N95 + P50 adiciona mais alguma informação à obtida pela P50 ou N95 isoladamente: uma possível explicação para que tal aconteça

reside no facto de quando se regista um artefacto (devido por exemplo ao pestanejo), a redução da P50 se acompanhar dum aumento da onda N95. A relação N/P não parece ter a importância que lhe foi atribuida. Mais à frente, discute-se o problema da avaliação de casos individuais e da identificação de indivíduos anormais.

Variação do ERGP durante o estudo

O quadro 2-4 mostra os valores médios dos parâmetros do ERGP obtidos em 4 visitas durante um período de dois anos.

A amostra reduz-se consideravelmente a partir da terceira visita (15 olhos com glaucoma, 44 com H0 de alto risco, 34 com H0 de médio risco e 34 com H0 de baixo risco) e, na quarta visita, somente 3 olhos com glaucoma foram examinados e uma média de 15 olhos para cada um dos grupos com H0. Alguns doentes mudaram de grupo, devido ao agravamento da situação clinica, e outros iniciaram terapêutica (ver abaixo). Por todas estas razões, a comparação entre os grupos é impossível, excepto para as duas primeiras visitas. Pode-se verificar, no quadro 2-4, que as diferenças entre os resultados obtidos em visitas sucessivas são pequenas, e que, em 14 entre 16 pares de resultados a variação é no sentido da diminuição da amplitude. A probabilidade binomial deste resultado é de 0.002. De notar que a maior redução da amplitude, em proporção aos valores normativos de cada parâmetro, foi registada no componente N95.

VALORES MÉDIOS DO ERGP POR CLASSE (uV)

(4 VISITAS)

	1.ª VISITA	2.ª VISITA	3.ª VISITA	4.ª VISITA
P50				
GLAUCOMA	1,55±0,47	1,77±0,41	1,16±0,34	1,20±0,37
ALTO RISCO	2,21±0,70	2,10±0,59	2,23±0,69	1,88±0,46
MÉDIO RISCO	2,23±0,71	2,12±0,41	1,16±0,34	1,20±0,37
BAIXO RISCO	2,54±0,72	2,38±0,66	2,32±0,71	2,30±1,12
N95				
GLAUCOMA	0,23±0,27	0,19±0,20	0,44±0,12	0,50±0,13
ALTO RISCO	0,87±0,69	0,67±0,65	0,84±0,50	0,54±0,34
MÉDIO RISCO	1,24±0,69	0,89±0,66	0,93±0,62	0,61±0,35
BAIXO RISCO	0,98±0,86	0,86±0,62	0,59±0,42	0,55±0,43
N95/P50				
GLAUCOMA	0,15±0,19	0,13±0,16	0,34±0,19	0,42±0,21
ALTO RISCO	0,41±0,29	0,36±0,40	0,40±0,30	0,36±0,32
MÉDIO RISCO	0,60±0,65	0,46±0,38	0,39±0,27	0,27±0,15
BAIXO RISCO	0,39±0,35	0,38±0,27	0,26±0,21	0,32±0,30
N95 + P50				
GLAUCOMA	1,80±0,60	1,96±0,37	1,46±0,31	1,80±0,10
ALTO RISCO	3,10±1,11	2,76±0,94	3,06±0,92	2,43±0,41
MÉDIO RISCO	3,47±1,03	3,00±0,93	3,32±1,09	2,86±0,61
BAIXO RISCO	3,61±1,19	3,24±0,98	3,71±0,94	2,88±1,01

O primeiro valor representa a média e o segundo o desvio-padrão

QUADRO 2-4 — Valores médios do ERGP por classe ao longo de 4 visitas. A comparação dos valores médios não é possível devido à redução do número de olhos observados nas 3.ª e 4.ª visitas. Entre a 1.ª e 2.ª visitas, porém, os resultados mostram uma tendência para a diminuição dos potenciais.

O ERGP de equilíbrio (steady-state)

O ERGP «steady-state» tem sido utilizado em alguns centros com o objectivo de facilitar a aquisição do sinal e de reduzir a variabilidade intra-individual, um dos inconvenientes que mais limita o uso clínico do ERGP.

No entanto, o ERGP «steady-state» exibe também uma forte limitação que resulta da impossibilidade de identificar os componentes positivo e negativo, uma vez que a resposta tem a forma de uma sinusóide. Pode-se, contudo, medir o componente «específico pattern» através da análise de Fourier. Este método é moroso, complexo e requer calculo matemático com que os oftalmologistas estão, dum modo geral, pouco familiarizados. Estudos conduzidos por outros autores, sugerem que a amplitude do ERGP «steady-state» se relaciona mais directamente com a onda N95 ou com a amplitude total do ERGP. Julgamos ser de interesse, por conseguinte, comparar os resultados obtidos com os dois tipos de estimulação e investigar o grau correlação entre a amplitude do ERGP «steady-state» e a amplitude da onda P50, N95 e P50 + N95. Os resultados para cada classe apresentam-se na figura 2-3. Verifica-se que não há diferença apreciável entre os dois ERGPs, nos que diz respeito ao desvio-padrão em cada grupo de doentes. A variação dos valores do ERGP «steady-state» acompanha de perto a variação da onda P50 e da onda N95. De notar que a amplitude do ERGP «steady-state» é, em todos os casos inferior à soma N + P do ERGP de equilíbrio.

A amplitude do ERGP «steady-state» está, conforme se pode inferir dos resultados, mais ligada à amplitude da P50 do que à amplitude da N95 ou à amplitude total do ERGP.

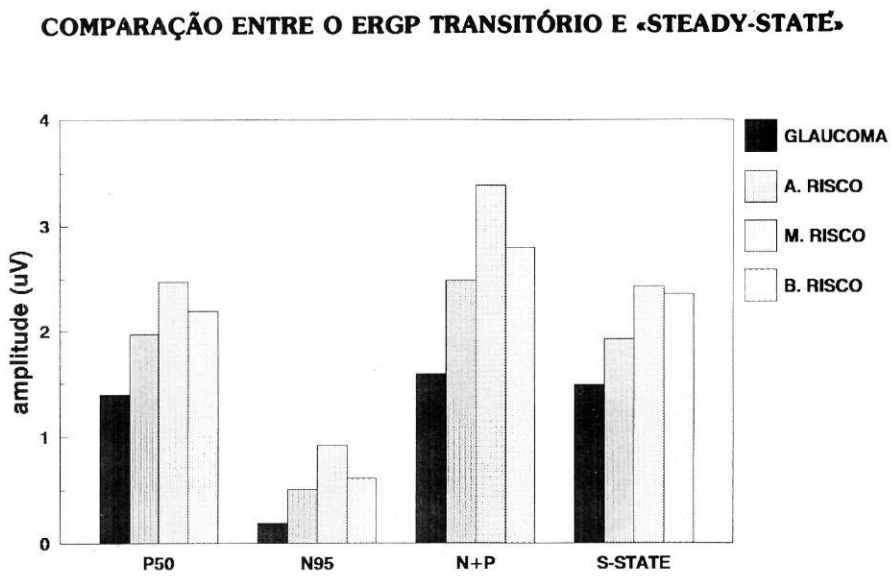


FIGURA 2-3 — Comparação entre o ERGP «transitório» e o ERGP «steady-state». A variação do ERGP «steady-state» acompanha de perto a variação na amplitude da onda P50. A amplitude do «steady-state» é, em todos os grupos, inferior à amplitude total do ERGP «transitório».

Contribuição relativa do centro e da periferia

A fracção da retina que origina os potenciais que constituem o ERGP é aquela em que o estímulo cai. Contudo, a eficácia da estimulação não é a mesma ao longo da área estimulada. Sabe-se que a frequência espacial de estimulação óptima varia com as dimensões dos campos receptores, logo, com a excentricidade. Nas nossas condições de estimulação, o estímulo é uniforme e a contribuição relativa das células centrais é superior à das células mais periféricas. A designação de sobre-representação macular, descreve adequadamente o fenómeno e traça um paralelo com a sobre-representação macular que se sabe existir nos potenciais evocados visuais corticais.

A redução da amplitude encontrada no glaucoma pode ter origem na retina central ou na periférica ou em toda a área estimulada dum modo uniforme. A determinação da contribuição relativa centro/periférica tem, além de importância teórica, importância prática já que foi sugerido que o «ratio» entre a periferia e o campo inteiro pode ter um valor diagnóstico superior [223], como acontece noutras aplicações na área da electrofisiologia ou da psicofisica ocular.

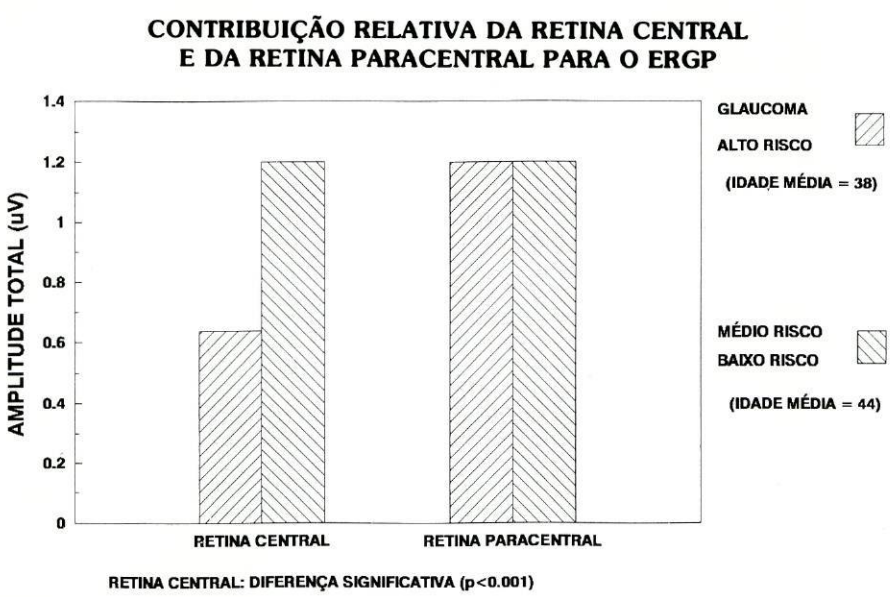


FIGURA 2-4 — Contribuição relativa da retina central e da retina paracentral para o ERGP. O ERGP «steady-state» foi obtido com um estímulo tal como descrito em métodos e repetido após a exclusão dos 10 graus centrais da área do estímulo. Os valores indicados para a retina paracentral referem-se à estimulação com exclusão da parte central (área de estimulação: 80% do total); os valores indicados para a retina central foram obtidos por subtracção (amplitude obtida com o estímulo de campo inteiro menos a amplitude obtida após a exclusão da parte central). A redução do ERGP nos doentes com glaucoma o H0 de alto risco deve-se à menor amplitude dos potenciais provenientes da retina central.

Com esse objectivo, registamos o ERGP «steady-state» com a estimulação de campo inteiro e, novamente, excluindo os 10 graus centrais. A exclusão dos 10 graus foi conseguida com a aposição de um papel opaco no écran do monitor que serviu de estimulador. Um ponto de fixação foi colocado no centro do

disco de papel opaco. Nestas condições, a área central representava 20% e a periférica 80% da área total. O ERGP «steady-state» foi registado segundo a técnica descrita (ver métodos) e registaram-se três parâmetros: a amplitude proveniente da área periférica, a amplitude proveniente do campo inteiro e, por subtracção, a amplitude da área central.

Na figura 2-4 comparam-se os potenciais provenientes da retina central e da retina paracentral nos grupos com glaucoma e com hipertensão de alto risco com os potenciais obtidos nos grupos de médio e baixo risco, que deste modo serviram de grupo de controle. À média das amplitudes dos ERGPs provenientes da retina periférica é semelhante: 1,1 microvolts e 1,2 microvolts para o grupo doente e para o grupo de «controle» respectivamente. No entanto, a amplitude do ERGP que provém da retina central é, no grupo «doente» aproximadamente 50% da do grupo de controle (0,64% e 1,2% respectivamente). Note-se que a média das idades nos dois grupos é semelhante, sendo a do grupo de controle ligeiramente superior. Os resultados indicam que a retina paracentral não é responsável pela pequena amplitude do ERGP encontrada nos doentes com glaucoma e hipertensão de alto risco.

Os nossos resultados não confirmam o trabalho de Itsuro[223]. A dispersão dos resultados, quando se utiliza o ratio retina periférica/retina central, é demasiado grande para que possa ter aplicabilidade. Além disso, a base racional em que assenta a proposta de Itsuso também não foi confirmada: a retina periférica não contribui, com maior peso do que a retina central, para a redução do ERGP. O nosso próprio trabalho com técnicas de sensibilidade ao contraste cromático e acromático sugere que a retina periférica é mais afectada do que a retina central, mas apesar disso, não temos explicação cabal para a discrepância encontrada.

Variação individual (teste/ re-teste)

A variabilidade do ERGP, executado nas condições do nosso laboratório, foi investigada repetindo o ERGP com 4 semanas de intervalo, em 41 doentes recrutados entre todos os grupos.

Em três casos registaram-se respostas anormais e em 38 respostas normais. A amplitude média do primeiro teste foi de 2.88 ± 1.0 uV e a amplitude média do segundo de $2,93 \pm 0,95$. O valor elevado do desvio-padrão reflecte a variabilidade inter-individual na amplitude do ERGP. A média das diferenças entre dois testes sucessivos foi de 15% da amplitude média de todos os resultados. Em 18 casos a amplitude na segunda visita foi maior e em 19 menor do que na primeira visita: nos restantes casos os traçados foram sobreponíveis (grau de precisão: 0,1 uV). Em 38 entre 41 casos a variação na amplitude não fez qualquer diferença no que respeita à classificação como normal ou anormal. 2 casos situaram-se, em ambas visitas, numa região de fronteira entre normalidade e anormalidade. Num caso, a amplitude passou de 1,8uV para 3,9 uV.

Deste modo, julgamos que a variabilidade do ERGP não deverá ser responsável por diferenças significativas nos resultados.

Definição do melhor critério de «ERG anormal»

Pode-se verificar, no quadro 2-2, que o desvio-padrão dos resultados na maior parte dos parâmetros estudados é superior a 25%. Embora a separação entre grupos seja possível, conforme indicam os níveis de significância, o papel do teste na avaliação de casos individuais surge como mais problemático. Por outro lado a correlação entre normalidade clínica e a «normalidade do ERGP» depende do critério utilizado no ERGP para dividir os traçados entre normais e anormais.

Para tentar ultrapassar este problema, procurámos saber, aproveitando as facilidades duma folha de cálculo do computador (Lotus 123), qual o número de olhos «normais» versus número de olhos «anormais» utilizando vários critérios de anormalidade. Para cada um dos parâmetros referidos procurou-se estabelecer qual o valor da amplitude mais adequado para a discriminação entre as diferentes classes de doentes e entre os doentes e o grupo de controle.

% DE OLHOS ANORMAIS EM FUNÇÃO DO CRITÉRIO

CRITÉRIO	CONTROLE	GLAUCOMA	A. RISCO	M. RISCO	B. RISCO
P50					
< 2.2	13	90	47	53	20
< 2	2	88	38	42	15
< 1.8	2	69	29	15	17
< 1.7	0	69	19	20	11
N50					
< 0.8	13	94	50	25	44
< 0.7	6	91	43	16	38
< 0.6	2	84	34	16	37
< 0.5	0	75	33	13	13
P50 + N50					
< 3	6	94	55	29	28
< 2.7	0	94	43	24	18
< 2.5	0	94	38	17	16
< 2.3	0	88	30	28	13
P + N < 2.7 + N < 0.9	0	94	34	15	17
P + N < 2.7 + N < 0.7	6	97	65	31	41
P + N < 2.7 + N/P < 0.7	0	94	29	13	13
P + N < 2.7 + N/P < 0.5	0	84	53	29	39

QUADRO 2-5 — Efeito da adopção de diferentes critérios de anormalidade no número relativo de «falsos positivos» e «falsos negativos». Os números indicam a percentagem de olhos que teriam sido considerados anormais sob o critério indicado à esquerda.

O quadro 2-5 mostra alguns dos resultados obtidos com esta análise. A percentagem indicada no grupo com glaucoma representa a sensibilidade do ERGP se o parâmetro indicado fosse adoptado como critério de anormalidade. A percentagem indicada no grupo de controle representa o inverso da especificidade sob o mesmo critério de anormalidade (Sensibilidade e especificidade entendidas do modo habitual, isto é, percentagem de indivíduos doentes que apresentam um resultado anormal e percentagem de indivíduos normais que apresentam resultados normais).

Se o critério P50 < 1,8 uV fosse utilizado como limite superior do normal, 2% dos olhos do grupo de controle seriam considerados como anormais e

apenas 69% dos ohos com glaucoma teriam sido detectados. Mais adequado parece ser o critério N95 < 0,6 uV: 2% dos olhos normais seriam considerados anormais e 84% dos olhos glaucomatosos seriam detectados.

Contudo, este critério não é o mais satisfatório na medida em que o número de olhos com hipertensão considerados anormais seria exageradamente elevado: a impressão clínica é a de que muitos destes doentes mantêm-se numa situação estável por muitos anos ou nunca desenvolvem defeitos perimétricos.

Porém, se um critério adicional (N95/P50 < 0,7) for usado, como sugere a análise discriminante (figura 2-2) a separação entre os grupos controle e glaucoma é preservada, enquanto a percentagem de doentes com hipertensão de médio e baixo risco se reduz consideravelmente.

Análise da distribuição dos resultados

Os resultados individuais em cada grupo, comparados com os resultados no grupo de controle mostram-se nas figuras 5, 6, 7 e 8. Só a amplitude total foi considerada. Pode-se verificar que, no grupo com glaucoma, a amplitude total do ERGP é praticamente sempre inferior à dos indivíduos normais.

A figura 2-5 mostra o valor da amplitude total de cada um dos olhos com glaucoma, em comparação com a obtida nos olhos de controle. A dispersão dos resultados no grupo de controle é evidente, mas apesar da variabilidade é possível traçar uma linha de separação com o grupo «doente».

AMPLITUDE TOTAL DO ERGP (N95 + P50)
CONTROLE Vs GLAUCOMA
(1.ª VISITA)

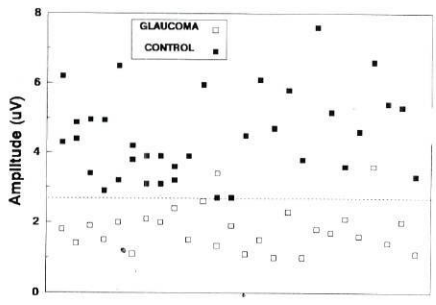


FIGURA 2-5 — Distribuição dos resultados obtidos no grupo com glaucoma e no grupo de controle (1.ª visita). Somente foi considerada a amplitude total. A linha horizontal colocada nos 2,7 uV separa quase completamente, os dois grupos.

AMPLITUDE TOTAL DO ERGP (N95 + P50)
CONTROLE Vs ALTO RISCO
(1.ª VISITA)

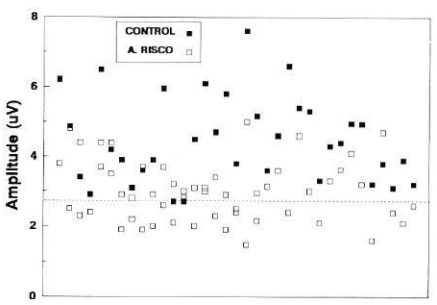


FIGURA 2-6 — Distribuição dos resultados obtidos no grupo com H0 de alto risco e no grupo de controle (1.ª visita). Somente foi considerada a amplitude total. A linha horizontal colocada nos 2,7 uV divide o grupo com H0 em dois subgrupos: um subgrupo com valores indistinguiveis do grupo de controle e outro com valores próximos aos de grupo com glaucoma.

Os resultados individuais obtidos nos olhos com hipertensão de alto risco mostram-se na figura 2-6. A linha horizontal, colocada nos 2,7 uV, separa alguns olhos de alto risco dos olhos do grupo de controle, mas uma percentagem elevada (74%) é indistínguivel dos olhos de controle.

A distribuição nos grupos com H0 de médio risco (fig 2-7) e baixo risco (fig 2-8) mostra um desvio dos resultados no sentido da maior amplitude, mais acentuada no grupo om H0 de baixo risco.

AMPLITUDE TOTAL DO ERGP (N95 + P50)
CONTROLE Vs MÉDIO RISCO
(1.ª VISITA)

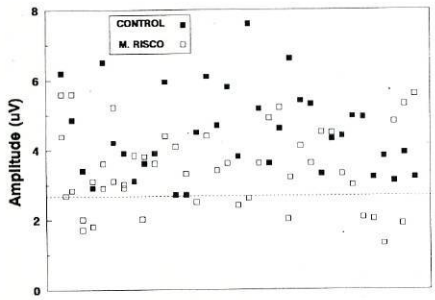


FIGURA 2-7 — Distribuição dos resultados obtidos no grupo com H0 de médio risco e no grupo de controle (1.ª visita). Somente foi considerada a amplitude total. A sobreposição entre os dois grupos é evidente.

AMPLITUDE TOTAL DO ERGP (N95 + P50)
CONTROLE Vs BAIXO RISCO
(1.ª VISITA)

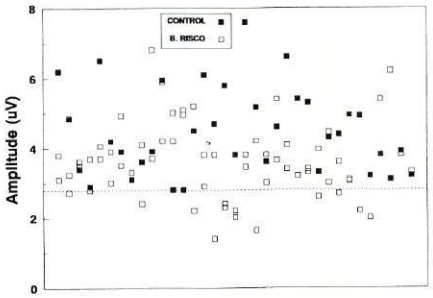


FIGURA 2-8 — Distribuição dos resultados obtidos no grupo com H0 de baixo risco e no grupo de controle (1.ª visita). Os valores referem-se à amplitude total. A sobreposição dos resultados é quase completa.

Visitas subsequentes

Os doentes com glaucoma repetem os testes perimétricos várias vezes e somente quando o defeito é confirmado em várias visitas, o diagnóstico de glaucoma fica estabelecido. Dum modo paralelo pode-se considerar, tal como se faz com a perimetria, os resultados obtidos na primeira e segunda visitas.

PERCENTAGEM DE OLHOS COM P50 + N95 < 2.7 uV E N/P < 0.7
EM PELO MENOS UMA DE DUAS VISITAS

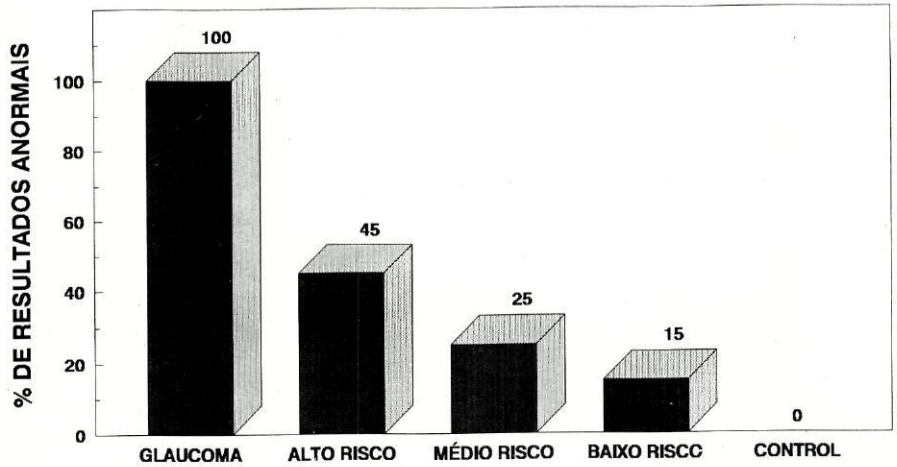


FIGURA 2-9 — Percentagem de olhos com amplitude total inferior a 2,7 uV e relação N95/P50 inferior a 0,7 em pelo menos uma de duas visitas.

O desvio-padrão das médias de todos os grupos é consideravelmente inferior na segunda visita, traduzindo uma melhor colaboração dos doentes (devido, provavelmente à maior familiaridade com o teste). Se o critério de «anormalidade» for considerado como um ERGP de amplitude reduzida numa só visita, 100% dos doentes seriam identificados (figura 2-9). De igual modo, a percentagem de casos anormais nos grupos de alto, médio e baixo risco seria de 45%, 25% e 15% respectivamente.

Outro processo de avaliar os resultados individuais consiste em analisar o número de doentes em cada grupo classificados como normais ou anormais (critério: $P+N<2,7+N/P<0.7$) e comparar os resultados com os obtidos nas visitas subsequentes. O quadro 2-6 mostra o resultado desta análise. Só foi possível considerar a variação entre a primeira e a segunda visitas e entre a segunda e terceira visitas, devido ao reduzido número de olhos observados na

EVOLUÇÃO DO ERGP (1.ª, 2.ª e 3.ª VISITAS)

	GLAUCOMA		ALTO RISCO		MÉDIO RISCO		BAIXO RISCO	
VISITAS	1→2	2→3	1→2	2→3	1→2	2→3	1→2	2→3
MUDANÇA								
NORMAL → NORMAL	0	0	18	14	6	3	26	21
NORMAL → ANORMAL	1	0	13	9	0	3	7	5
ANORMAL → NORMAL	0	0	4	8	2	4	0	4
ANORMAL → ANORMAL	18	15	7	11	21	19	1	4
TOTAIS	19	15	42	42	29	29	34	34

CRITÉRIO DE ANORMALIDADE: P50 + N95 < 2,7 E N95/P50 < 0,7

QUADRO 2-6 — Evolução do ERGP ao longo de três visitas. Os números indicam os casos em que houve mudança na classificação do ERGP entre a primeira e a segunda visitas e entre a segunda e terceira visitas. (Critério de anormalidade: P50 + N95 < 2,7 e N95/P50 < 0,7).

última visita. No grupo com glaucoma, apenas um doente apresentava um resultado anormal na primeira visita: na segunda, a resposta diminuiu a ponto de ser considerada anormal. Nenhum traçado, julgado previamente como anormal, passou para valores normais. Alguns dos olhos com H0 de alto risco apresentaram deterioração dos traçados, mas outros revelaram uma melhoria. Este resultado pode, em parte, ser explicado pelo efeito do tratamento, que é analisado a seguir com mais pormenor.

As mudanças de classificação nos grupos de médio e de baixo risco são menos relevantes.

Conversão para o glaucoma

Durante o período em que decorreu o estudo, 7 olhos com hipertensão, todos pertencentes ao grupos de alto risco, evoluiram para o glaucoma. O ERGP tinha sido consistentemente considerado como anormal nos 7 casos, embora a maior parte dos olhos com H0 de alto risco apresente ERGPs normais. A análise estatística mostra que a probabilidade do ERGP anormal não estar

associado à conversão para o glaucoma é extremamente pequena (quadro 2-7). Assim, a identificação dum ERGP anormal num doente com H0 de alto risco parece constituir um indicador importante de que um defeito campimétrico vai surgir num período de dois anos.

ANÁLISE DA CONVERSÃO PARA O GLAUCOMA

	CONVERSÃO PARA O GLAUCOMA	HIPERTENSÃO ESTÁVEL
H0 COM ERGP NORMAL	0	41
H0 COM ERGP ANORMAL	7	10
	7	51

P = 0,000065 («FISHER EXACT TEST»)
H0: HIPERTENSÃO OCULAR

QUADRO 2-7 — Análise da conversão para o glaucoma. Os olhos que apresentaram ERGP normal revelaram ter uma hipertensão estável. Em todos os casos de conversão para o glaucoma o ERGP estava anormal. A probabilidade do ERGP anormal não estar associado à evolução para o glaucoma é extremamente pequena (p = 0,000065, Fisher exact test).

O efeito do tratamento na amplitude do ERGP

Durante o período em que decorreu o estudo, alguns doentes sofreram um agravamento da situação clínica a ponto de justificar o início da terapêutica anti-hipertensora. A decisão foi tomada com base apenas na observação clínica e os resultados do ERGP não foram levados em conta. Na figura 10 comparam-se as amplitudes de 11 olhos em que, pelo menos, dois ERGPs tinham sido registados antes da decisão de dar início ao tratamento ter sido tomada, com as amplitudes registadas após 6 meses de tratamento com maleato de Timolol a 0.5%. Os doentes pertenciam todos ao mesmo grupo — alto risco — e foram seleccionados com base na maior gravidade da hipertensão. Antes do tratamento, a amplitude era pequena (apenas 1 caso apresentava amplitude normal) mas após o tratamento, a amplitude aumentou consideravelmente na maior parte dos olhos. A diferença entre as médias das amplitudes antes e depois do tratamento é significativa ($0.05 < p < 0.02$, t-test).

Noutra análise efectuada, comparamos os resultados dos doentes que tinham sido tratados no decorrer do estudo, com os que nunca foram tratados (figura 2-11). Os doentes em tratamento mantiveram constante a amplitude dos traçados, enquanto que os não tratados mostraram uma redução progressiva na amplitude dos potenciais. Importa também referir, que os olhos que apresentaram menor amplitude foram aqueles em que o exame clínico (em condições que podem ser consideradas de «duplo cego») levou à decisão de dar início à terapêutica e, por conseguinte, representavam a fracção de doentes em estado evolutivo mais adiantado.

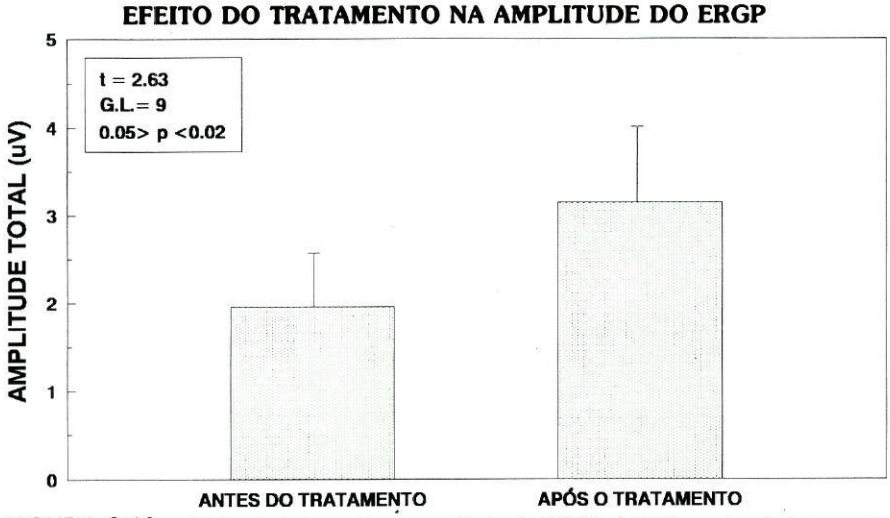


FIGURA 2-10 — Efeito do tratamento na amplitude do ERGP. A Média, antes do tratamento refere-se a 11 olhos em que, pelo menos, 2 traçados tinham sido registados antes de dar início à terapêutica. A média após o tratamento diz respeito aos potenciais obtidos nos mesmos olhos com seis meses de tratamento com maleato de timolol a 0,5%. A diferença entre as médias é significativa (teste t de Student).

Estes resultados sugerem fortemente, que o declínio na amplitude do ERGP está associado ao agravamento da doença e que o tratamento pode suster ou reverter a perda da amplitude dos potenciais.

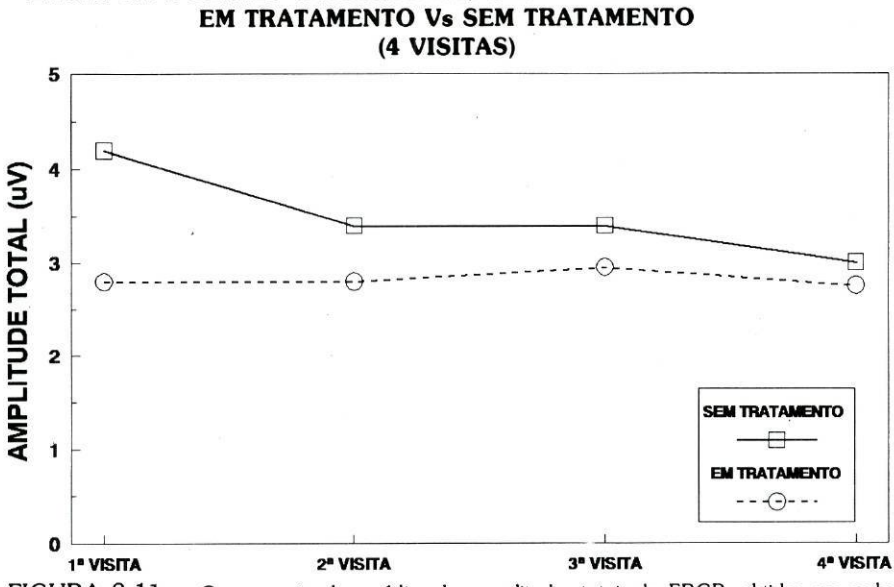


FIGURA 2-11 — Comparação das médias das amplitudes totais do ERGP, obtidas em cada visita, nos doentes com H0 de alto risco em tratamento, com as médias das amplitudes nos doentes não tratados. Os doentes em tratamento mantêm a amplitude durante 24 meses, enquanto que os doentes não tratados, apresentam uma maior amplitude de início (em concordância com o juízo clínico de menor risco, que levou à opção de não tratar), e uma deterioração evidente dos potenciais ao longo do estudo.

2.2.4 Discussão

O presente trabalho confirma os resultados descritos em trabalhos anteriores realizados noutros centros [40, 115, 147, 163] e no nosso próprio laboratório [224], no que respeita ao facto do ERGP apresentar alterações nos doentes com glaucoma e hipertensão ocular.

Estudamos uma amostra relativamente larga de doentes com glaucoma e hipertensão ocular, em condições de «ensaio duplo cego», durante um período de dois anos e demonstramos que as anormalidades do ERGP, não só estão presentes como se correlacionam com a severidade da situação clínica e com o efeito do tratamento anti-hipertensor.

Enquanto que, noutras publicações, os resultados dos doentes foram comparados com os resultados de indivíduos normais, neste trabalho procuramos estabelecer qual o critério de anormalidade do ERGP, que na nossa amostra, se apresentava com maior valor clínico. Embora a redução precoce do componente N95 assuma um papel importante no grupo com H0, a amplitude da onda P50 e a amplitude total, mostraram ser mais importantes na identificação dos doentes com defeitos campimétricos. O ERGP «steady-state» ou o ERGP obtido na retina paracentral, nas condições do nosso estudo, não se revelaram superiores, embora deva ser afirmado que os resultados relativos a estas técnicas são, comparativamente com os outros, menos evidentes. Apesar destas reservas, os resultados são interessantes no que respeita à interpretação dos mecanismos subjacentes à doença: a onda P50 tem origem na retina e apenas parcialmente nas células ganglionares, sugerindo que a lesão glaucomatosa pode não se limitar somente à zona da lâmina cribosa.

Embora o ERGP constitua um teste objectivo, a voltagem dos potenciais é pequena e os registos podem estar contaminados por artefactos ou pelo ruído. Os resultados obtidos num determinado centro podem, por consequência, não ser reproduzíveis noutros centros. Por este motivo procuramos estudar o ERGP com vários métodos de estimulação e de registo para além do usado inicialmente no nosso laboratório. No entanto, nenhum método revelou uma superioridade óbvia. Os factores mais determinantes na obtenção de ERGPs, de boa qualidade, parecem ser a familiaridade do doente com o teste (os resultados melhoram muito na segunda e terceira visitas) e a possibilidade de se poder contar com técnicos hábeis e devidamente treinados.

De qualquer modo, e pese embora os problemas referidos em vários trabalhos anteriores [115, 223] o ERGP mostrou ser eficaz na separação entre doentes e os indivíduos do grupo de controle. Um só exame fornece uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 100%. Se dois exames forem considerados, a sensibilidade sobe para 100%. Embora os nossos resultados não possam deixar de ser considerados como extremamente positivos, e sejam em larga medida comparáveis com a perimetria, devem ser interpretados com algumas reservas. Por um lado, a amostra é relativamente pequena e, por outro, o critério de admissibilidade a este estudo fez com que doentes com cataratas ou degenerescências maculares em fase inicial tivessem sido excluídos. Mesmo assim, os resultados são objectivos, ao contrário dos da perimetria, o teste é rápido e fácil de executar, e pelo menos em alguns doentes, a reprodutibilidade é comparável à da perimetria.

Os resultados demonstram ainda, que os doentes com H0 apresentam uma redução do ERGP que é proporcional à gravidade da situação. O nosso

trabalho constitui, assim, a primeira demonstração objectiva duma perda funcional numa fase inicial da história natural da doença glaucomatosa.

Os resultados obtidos em visitas subsequentes confirmam a perda funcional nos doentes com H0. Vimos que os doentes com glaucoma diagnosticados na primeira visita como anormais, mantêm-se nessa categoria, enquanto que os doentes tidos como em alto risco de conversão mostram uma tendência para a deterioração dos potenciais e, no número relativamente reduzido de olhos que evoluiram para o glaucoma, o ERGP estava anormal em todos os casos antes da conversão. Nos grupos com H0 de baixo risco e médio risco a proporção de doentes com ERGPs anormais é muito menor e, no caso dum indivíduo apresentar um resultado anormal, a probabilidade de numa visita subsequente o ERGP passar para normal é elevada (com o critério adoptado, a percentagem dos doentes com H0 de médio risco e de baixo risco é de cerca de 10%). É, no entanto, uma percentagem relativamente elevada comparada com a taxa de conversão para o glaucoma nestes indivíduos, durante um período de 5 anos. Várias explicações para este facto podem ser adiantadas: o ERGP pode detectar outras alterações relacionadas com a idade que são frequentes neste grupo etário; a doença glaucomatosa em fase inicial pode levar a uma verdadeira «flutuação» no estado funcional da retina; ou, finalmente, a percentagem elevada pode ser explicada com base apenas no «ruído» associado ao registo dos potenciais.

O conjunto dos resultados sugerem que o progressivo declínio na amplitude dos potenciais durante o período deste estudo, constitui um indicador eficaz da progressão da doença, na fase que precede o aparecimento dos defeitos campimétricos incipientes na perimetria computorizada. A avaliação do papel do ERGP no rastreio do glaucoma constitui um problema diferente cujo esclarecimento requereria um estudo mais alargado e muito mais prolongado.

O valor do ERGP na detecção de lesões discretas associadas ao glaucoma é sublinhado pelos dados provenientes dos nossos doentes tratados e não tratados. Os doentes não tratados, apresentavam no início de estudo, amplitudes razoáveis que posteriormente se foram reduzindo. Os doentes tratados desde o início do estudo, eram aqueles que aparentemente estavam mais afectados, pois apresentavam ERGPs de menor amplitude do que os do grupo não tratado.

Parece, por conseguinte, que o juízo clínico confirma que um ERGP de pequena amplitude indica maior risco. Note-se, contudo, que no grupo tratado, a amplitude se mantêve, e que ao fim de dois anos se aproxima da do grupo não tratado. Além disso, nos casos em que o tratamento foi instituido no período em que decorreu este estudo, registou-se um aumento significativo, na amplitude dos potenciais. Embora o aumento da amplitude fosse acompanhado da descida da tensão intra-ocular, há alguma evidência de que a amplitude não é dependente da tensão intra-ocular. Tal evidência resulta da verificação da pequena amplitude dos ERGPs nos doentes glaucomatosos ou com hipertensão de alto risco em tratamento anti-hipertensivo, que apresentavam na grande maioria dos casos, valores tensionais dentro dos limites normais.

A melhoria da morfologia do disco óptico bem como o desaparecimento de pequenos escotomas têm sido referidas [73, 80] em doentes com glaucoma em início quando devidamente tratados, mas este é o primeiro trabalho em que se mostra uma melhoria da função retiniana relacionada com o tratamento, numa fase anterior à do aparecimento dos defeitos campimétricos.

CAPÍTULO 3
SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO

GENERALIDADES

3.1.1 Introdução

Brown and MacAdam[45], em 1949, introduziram o conceito de sensibilidade ao contraste cromático e estudaram a sensibilidade ao contraste, em várias localizações do espaço cromático. No entanto, só recentemente o conceito de sensibilidade ao contraste cromático foi aproveitado na concepção de instrumentos dirigidos, especificamente, para a investigação clínica das alterações da visão cromática. Pode-se traçar um paralelismo entre o contraste cromático e o mais conhecido, contraste de luminância. A sensibilidade ao contraste de luminância é habitualmente pesquisada com o auxílio de barras claras e escuras cuja representação gráfica é uma sinusóide. A grandeza variável ao longo da sinusóide é a luminância: o estímulo é constituído pela variação da luminância. O contraste cromático também pode ser representado por uma sinusóide ao longo da qual a grandeza variável é a cromaticidade. O estímulo é, agora, a variação da cromaticidade enquanto a luminância permanece constante. As fases claras e escuras são na S.C.C. substituídas por cores de cromaticidades diferentes. O intervalo no espaço cromático entre as duas cores representa o contraste cromático. Não existe definição de contraste cromático equivalente à definição de contraste acromático (Lmax-Lmim/Lmax + Lmin) [142]. O motivo radica na dificuldade de representar adequadamente a cor, que é uma grandeza tridimensional, num sistema Cartesiano. Adoptamos, pois, uma definição operacional: razão entre a mínima diferença detectável entre duas cores e a distância máxima entre as cores (máxima distância que o sistema pode produzir, e que depende das cromaticidades dos fósforos no écran). A experiência mostra que, desta maneira, é possível quantificar o contraste numa gama suficientemente alargada de modo a incluir o limiar de indivíduos normais bem como os desvios do valor médio do limiar até mais de 500%.

3.1.2 Descrição

O sistema de medição da sensibilidade ao contraste cromático é constituído por um monitor de TV, controlado por um computador através de uma interface gráfica.

O uso de monitores de TV como meio de gerar estímulos capazes de medir a visão cromática têm sido alvo de algum criticismo com base na falta de estabilidade dos monitores [208].

A melhoria na tecnologia de fabrico dos monitores, a par dos avanços recentes na tecnologia dos computadores, particularmente na área do processamento de imagem vieram abrir novas perspectivas à aplicação destas técnicas no exame da função visual.

Uma descrição sumária do modo de funcionamento dum monitor de TV e do processo de geração de imagem torna-se absolutamente necessária como introdução ao método da sensibilidade ao contraste cromático. Não se pretende, contudo, abordar o tema exaustivamente, o que, de resto, nos ultrapassaria e ultrapassaria largamente o âmbito deste trabalho. Descrições pormenorizadas de carácter técnico podem-se encontrar na literatura [80, 199].

Tipos de monitor de TV

Existem vários tipos de monitores de televisão: «shadow-mask», «beam-index», trinoscópio, e, recentemente, monitores com feixes de laser. Escolhemos o monitor tipo «shadow-mask» para ilustrar o funcionamento dum monitor pela sua simplicidade, por ser o mais utilizado e por estar na base dos monitores mais recentes e de melhor desempenho.

O monitor tipo «shadow-mask» pode ser considerado como um monitor monocromático com algumas diferenças importantes. Em vez de um só canhão de electrões, usa três canhões, um para cada primário. Os canhões bombardeam electrões sobre o écran do monitor, mais precisamente sobre a rede que antecede o écran. Os feixes de electrões são varridos como num televisor a preto e branco, através da acção dos campos magnéticos gerados pelas «bobinas de varrimento». A mistura uniforme de fósforos emissores de azul e amarelo no monitor monocromático é, no monitor policromático, substituída por tríadas de fósforos dispostos num padrão hexagonal ou rectangular. Cada tríada tem fósforo que emite luz vermelha, fósforo que emite luz verde e outro que emite luz azul (as coordenadas de cromaticidade de cada fósforo são conhecidas para cada sistema).

A rede colocada na superfície posterior do écran é formada por pequenos buracos também distribuídos segundo um padrão hexagonal, e serve para dirigir os feixes de electrões para um determinado fósforo (é necessário uma relação de 1 para 1 entre cada buraco da rede e uma triada). De facto, a geometria entre o canhão, a rede e o fósforo é tal, que os electrões provenientes do canhão azul, por exemplo, depois de atravessarem os buracos na rede, atingem os fósforos emissores de azul e não os outros. De igual modo, os electrões provenientes do canhão vermelho só deverão excitar os fósforos emissores de vermelho e o mesmo deverá acontecer em relação ao verde.

Frequência de «Quadros» e de «Semi-Quadros»

A imagem de televisão consiste numa sequência de quadros (frames), cada um formado por uma sequência de linhas horizontais. Nos aparelhos de

NOTA: a razão de separar o quadro em dois semi-quadros sucessivos é inteiramente fisiológica. Os pioneiros do cinema constataram que a frequência de repetição de imagens estáticas necessária para produzir o efeito dum movimento contínuo (field rate) é significativamente menor do que a frequência requerida para eliminar a sensação de flicker. Os quadros do filme são fotografados a 24 Hz e projectados à mesma frequência. A introdução dum obturador faz com que cada quadro seja projectado duas vezes e a frequência de apresentação passa a $24 \times 2 = 48$ Hz. Sem este truque a cinematografia precisaria do dobro do filme.

emissão, cada quadro é apresentado em duas partes sucessivas: um semi-quadro formado por linhas horizontais pares, seguido por um semi-quadro de linhas horizontais impares. Uma vez que há dois semi-quadros para cada quadro, a frequência de apresentação dos semi-quadros é dupla da dos quadros.

A frequência de apresentação dos semi-quadros nos aparelhos comerciais é feita coincidir, ou pelo menos aproximar, com a frequência da corrente alterna de alimentação (50Hz na Europa e 60 Hz nos EUA). A vantagem para os monitores é que os campos magnéticos difusos gerados pela corrente alterna são síncronos com a frequência de apresentação dos quadros e não afectam a deflexão do feixe de electrões.

Por outro lado, uma frequência de 50 Hz combinada com o tempo de permanência de duração curta de emissão dos fósforos, faz com que a sensação de «flicker» seja bastante notada, principalmente em visão periférica.

Uma solução para este problema consiste no aumento da frequência para 100 Hz (a solução adoptada no nosso sistema). Ao aumentar a frequência, no entanto, o efeito dos campos magnéticos induzidos tem que ser minimizado, o que embora tecnicamente não constitua problema de maior, onera extraordinariamente o monitor.

Controle da intensidade do écran

Nos monitores de alta resolução, o feixe de electrões proveniente de cada canhão activa apenas o fósforo correspondente ou, então, activa os três fósforos na mesma proporção em toda a superfície do écran. No monitor que utilizamos, cada canhão só estimula o fósforo respectivo. A luminância cruzada (cross-talk) é não mensurável, isto é, é inferior a 0.01 cd/m^2. O problema do controle da intensidade fica assim limitado ao controle das intensidades a aplicar nos canhões do monitor. A luminância de cada feixe depende não só da intensidade da corrente do feixe (I) mas também da voltagem de aceleração (E).

Se a voltagem de aceleração for constante, a luminância do écran é exactamente proporcional à corrente do feixe até um certo limite (mais elevado do que o necessário na prática). A intensidade da corrente do feixe é, por sua vez, determinada pela voltagem entre a grelha e o cátodo. Por este motivo, o processo habitual de controlar a luminância do écran é variar a voltagem no cátodo. Infelizmente, a relação entre a voltagem de aceleração (E) e a intensidade da corrente no feixe (I) é não linear. Esta característica é comum a todos os monitores, sejam mono ou policromáticos. A não linearidade tem, contúdo, uma forma conveniente: a relação é exponencial. Se elaborarmos um gráfico, de coordenadas logarítmicas entre a voltagem aplicada a cada um dos canhões e a luminância medida no écran por um fotodetector, obteremos uma relação linear. A inclinação da linha determina o valor do expoente na função exponencial. Isto é:

se $y = k\,x^n$ então $\log y = n \log x + \log k$

logo n é o declive entre o log y contra o log x.

NOTA: se a frequência de apresentação dos quadros for um múltiplo da frequência da corrente de alimentação, então para qualquer posição do feixe de electrões, a relação entre a fase da corrente alterna será a mesma e a deflexão sofrida igual. Se houver algum desvio nas linhas horizontais pares o desvio será igual ao desvio das linhas impares. Isto permite aos fabricantes, por exemplo, colocar o transformador junto ao tubo de raios catódicos sem qualquer distorsão visível.

O valor do expoente é conhecido por «gama» do monitor. Em consequência pode-se escrever:

$L = k\ V^g$

onde, L = luminância no écran
V = voltagem
K = constante
g = gama

Placa gráfica

O écran do monitor é representado digitalmente num quadro (frame) formado por duas séries de células unitárias (pixel). O quadro é lido uma vez em cada «frame» e o seu conteúdo descarregado no écran do monitor. Cada pixel está representado por um número de bits na memória. Quanto maior o número de bits maior o domínio de valores atribuíveis a cada pixel. Nos monitores monocromáticos a intensidade do écran é determinada directamente pelo valor do pixel de modo a produzir diferentes níveis de cinzento. O valor do pixel pode ser usado, também, como endereço numa «look-up table», de modo que o valor armazenado corresponde à intensidade no écran.

Assim, cada pixel possui um valor que é usado como endereço de uma localização na memória e convertido num sinal a aplicar ao monitor. No nosso sistema, utiliza-se um «look-up table» para cada R, G, B do monitor. Cada pixel é formado por 8 bits, o que permite o acesso a $2^8 = 256$ localizações diferentes na «look-up table» e, por conseguinte, a 256 cores diferentes no monitor ou a 256 níveis de cinzento num monitor a preto e branco.

Estrutura da placa gráfica

Uma placa gráfica tem basicamente três componentes: 1) memória da imagem; 2) mapa da cor («look-up-table»); 3) controlador.

A memória da imagem é uma matriz bi-dimensional de posições de memória (uma para cada pixel). Cada posição armazena um índice. O tamanho da memória da imagem é definido por: a) número de pixels por linha; b) número de linhas por imagem; c) número de bits em cada posição de memória. Cada localização no mapa da cor contém a intensidade da cor a atribuir aos elementos vermelho, verde e azul de cada pixel no écran.

A função do controlador é: 1) ler os valores na memória de imagem; 2) fazer entrar estes esses valores no mapa da cor e 3) formar o sinal vídeo a enviar para o monitor.

Especificação das cores

O programa escrito em «C» pede para definir as cores. Estas são especificadas em coordenadas nos termos do sistema C.I.E. XYZ. Os três primários imaginários X, Y e Z correspondem «grosso modo» à percepção do vermelho, do verde e do azul, respectivamente. No sistema C.I.E. a soma dos três

primários é igual à unidade (X + Y + Z = 1). Logo, é necessário apenas especificar as coordenadas X e Y. Se as cores especificadas forem impossíveis, o computador pede para especificar outro conjunto de cores. Por exemplo, se as coordenadas X = 0.333 e Y = 0.333 forem especificadas a cor resultante é branca. O vermelho mais vivo é dado pelas coordenadas X = 0.662 e Y = 0.335. Neste caso os canhões verde e azul são desligados, uma vez que as coordenadas especificadas correspondem às do fósforo vermelho. O mesmo se passa com o «melhor azul» ou com o «melhor verde».

Após a especificação das coordenadas de cromaticidade, o programa pede para especificar a luminância. A luminância máxima é a obtida quando os três canhões estão ligados no máximo. Tal não acontece com a maioria das cores. O programa informa o operador das máxima e mínima luminâncias utilizáveis para as cores escolhidas. O programa calcula então o máximo contraste requerido i. é, determina as cores limites e forma uma palete constituída pelas cores intermediárias, todas com o mesmo brilho.

Num computador de 8 bits, são calculados 256 pontos do espaço cromático, (2^{12} num computador de 12 bits) igualmente separados entre si, dispostos numa linha recta entre as duas posições especificadas.

Deste modo, o sistema de SCC pode produzir qualquer conjunto de cores do espaço cromático, dentro dos limites impostos pelas cromaticidades dos fósforos do monitor.

Embora seja possível, em teoria, produzir qualquer cor, faz mais sentido usar cores que tenham significado fisiológico. Uma vez que se pretende investigar a visão cromática, o programa tem na memória as cores correspondentes no espaço cromático às linhas de confusão protan, deutan e tritan.

Fotometria pelo método do flicker heterocromático.

O programa calcula e indica ao operador o valor da luminância máxima que pode ser usado com as cores especificadas, de modo a que as cores produzidas sejam isoluminantes. Todavia, o programa baseia-se na tabela do observador ideal segundo a C.I.E., pelo que as cores serão isoluminantes para a maioria dos observadores mas não para aqueles que apresentam alterações oculares que interfiram com a percepção das cores. É o caso de situações de excesso de pigmento no cristalino ou de excesso de pigmento na mácula.

O problema pode ser ultrapassado determinando os níveis de luminância de cada primário de modo a que sejam percebidos como isoluminantes para um determinado indivíduo, através da equalização do brilho de cada cor pelo método do «Flicker» heterocromático.

Para tal, o centro do écran é ocupado por um quadrado com 1.5 × 1.5 graus, no qual, duas cores — verde e vermelho ou verde e azul — alternam com um frequência superior à frequência crítica de fusão cromática. O observador, fazendo variar a luminância das cores, através do «rato» do cumputador procura diminuir a sensação de «flicker». A posição de mínimo «flicker» indica a eliminação das diferenças de luminância, uma vez que a capacidade de discriminação temporal do sistema visual é suficiente, ao contrário da capacidade de discriminação cromática, para detectar as alteraçõres na luminância. Obtém-se assim, duas cores espectrais diferentes de luminância equivalente.

3.1.3 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE DISCRIMINAÇÃO CROMÁTICA

Elipses de MacAdam

Para que a técnica descrita possa ter aplicabilidade clínica é necessário mostrar que o sistema pode produzir cores separadas entre si por uma distância tão pequena quanto necessária para que as cores surjam ao observador como diferentes. A diferença minimamente perceptível «JND — just noticiable difference» — é a unidade de discriminação cromática e tem sido determinada pela técnica da equalização da cor em campos bipartidos [208, 209, 210].

O estudo sistemático da precisão da equalização da cor (colour matching) foi feito por MacAdam [141]. A precisão da equalização depende da sensibilidade do sistema visual para detectar pequenas diferenças entre duas cores e varia, entre outros factores, com a posição das cores no espaço cromático.

No colorimetro concebido por MacAdam, o observador era colocado perante um campo bipartido e podia fazer variar a cor dum hemi-campo, ao longo duma linha no diagrama de coordenadas C.I.E., 1931 (x, y), enquanto que a luminância, automaticamente ajustada, se mantinha constante. O objectivo para o observador consistia, em procurar ajustar a cor dum hemi-campo com a cor, fixa, apresentada no outro hemi-campo. Várias equalizações eram efectuadas entre diversos estímulos e o estímulo fixo colocado na outra metade do campo visual. As coordenadas do estímulo fixo situavam-se na mesma linha das cores variáveis (no diagrama de coordenadas C.I.E., 1931).

Para determinar as coordenadas do estímulo variável, foram utilizadas linhas de orientação variável, mas todas com intercepção no ponto cujas coordenadas correspondiam à cor fixa. Os resultados foram registados em termos de distância a partir do centro, e ao longo da linha de variação da cor. O conjunto de valores obtidos formava uma elipse, cujo diâmetro e orientação variavam quando o mesmo procedimento era repetido com um novo centro. Assim, a elipse representava a área do espaço cromático em que as cores são percebidas como iguais à cor localizada no centro da elipse. Logo, a determinação da orientação dos eixos e da dimensão da elipse constitui o processo mais rigoroso de medição da visão cromática e representa o limite fisiológico da capacidade discriminativa do sistema visual.

Julgámos, por conseguinte, que não haveria melhor processo de averiguar o poder de discriminação cromática do sistema de S.C.C. do que medir as elipses de MacAdam e comparar os resultados com os publicados por MacAdam. Determinamos 8 elipses com o sistema da S.C.C. e verificamos que existe uma boa reprodutibilidade, dentro dos limites do erro experimental, entre os resultados obtidos pelo método da S.C.C. e os resultados publicados por MacAdam.

Método

As coordenadas X_0 e Y_0 no diagrama C.I.E., 1931 correspondentes aos centros das elipses que se pretendiam determinar foram marcados numa folha de papel milimétrico. Fizemos passar eixos separados entre si por 20 graus e determinamos em cada eixo, 3 pares de pontos equidistantes ao centro do eixo. Obtivemos, assim, três eixos, com comprimentos diferentes em cada orientação.

A figura 3-2 ilustra o procedimento descrito para um centro com coordenadas $X_0 = 0.527$ e $Y_0 = 0.350$.

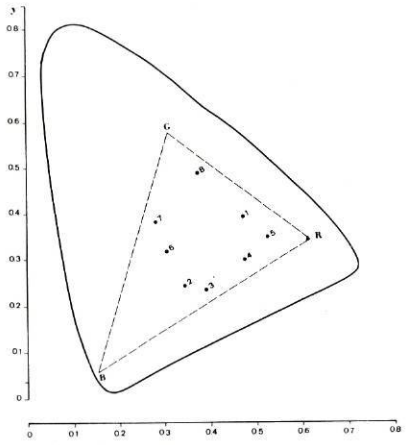


FIGURA 3-1 — Espaço cromático especificado em termos de cordenadas X, Y do sistema da CIE. Os vértices do triângulo representam as cromaticidades dos fósforos do écran. O triângulo, por conseguinte, representa a área do espaço cromático que pode ser reproduzido no nosso televisor. Os números dentro do triângulo indicam os centros das elipses que tentámos reproduzir.

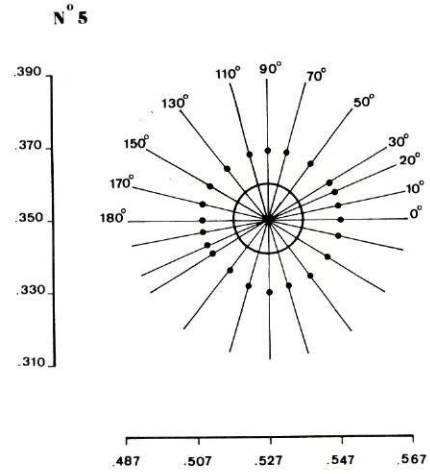


FIGURA 3-2 — Exemplo demonstrativo do processo de determinação das coordenadas usadas para medir as elipses. Eixos, separados entre si de 10 graus, foram passados (numa folha de papel milimétrico) por um ponto, cujas coordenadas indicam o centro da elipse que se pretende estudar. Em cada eixo, consideraram-se três grupos de valores equidistantes; o comprimento do eixo na figura representa 100%: os círculos a cheio representam 50% da distância anterior; e a circunferência reúne os pontos localizados a 25% da distância inicial.

Conforme foi acima afirmado, a capacidade de gerar cores está limitada pelas cromaticidades dos três fósforos, e portanto, as elipses que tentámos

ELIPSE N.° 5

(CENTRO X = 0.527, Y = 0.350)

GRAUS	X 1	Y2	X2	Y2
10	0.546	0.354	0.508	0.346
30	0.544	0.360	0.511	0.340
50	0.539	0.365	0.515	0.336
70	0.532	0.369	0.524	0.332
90	0.527	0.369	0.527	0.330
110	0.522	0.368	0.533	0.332
130	0.515	0.364	0.539	0.334
150	0.510	0.358	0.543	0.345
170	0.509	0.354	0.546	0.346
180	0.547	0.350	0.508	0.350

QUADRO 3-1 — Coordenadas X_1, Y_1 e X_2, Y_2, relativos aos pontos intermédios representados na figura 2 por pequenos círculos. As coordenadas referem-se à elipse n.° 5.

reproduzir foram as localizadas no interior do triângulo cujos vértices representam as cromaticidades dos três fósforos. Os centros das elipses estão marcados por números na figura 3-1.

O quadro 3-1 mostra as coordenadas X_1, Y_1, e X_2, Y_2 para cada eixo, relativas aos pontos intermédios, representados na figura 3-2 por pequenos círculos (elipse n.º 5). Para cada eixo, definido pelas cores extremas X_1, Y_1 e X_2, Y_2 foi determinado o valor da sensibilidade ao contraste «S». O valor de «S» foi marcado, em cada eixo em que foi determinado, segundo o método de MacAdam. A linha desenhada à mão, reunindo os diversos valores «S», forma a elipse.

O método psicométrico usado foi o de escolha multipla. O estímulo consistia num conjunto de barras com frequência espacial de 0.24 ciclos por grau e frequência de apresentação de 1 ciclo por segundo, com um «duty cycle» de 200 mseg. O estímulo ocupava todo o écran e subtendia na retina 22 × 18 graus.

Resultados

Foram determinadas 8 elipses com centros colocados dentro do espaço cromático limitado pelas cromaticidades do monitor (figura 3-1).

Descrevem-se, apenas, os resultados obtidos com as elipses com centros nos pontos 5, 6 e 7 no diagrama da figura 3-1. (figuras 3-3, 3-4 e 3-5). As coordenadas do centro podem ser identificadas pelas escalas inseridas no eixo

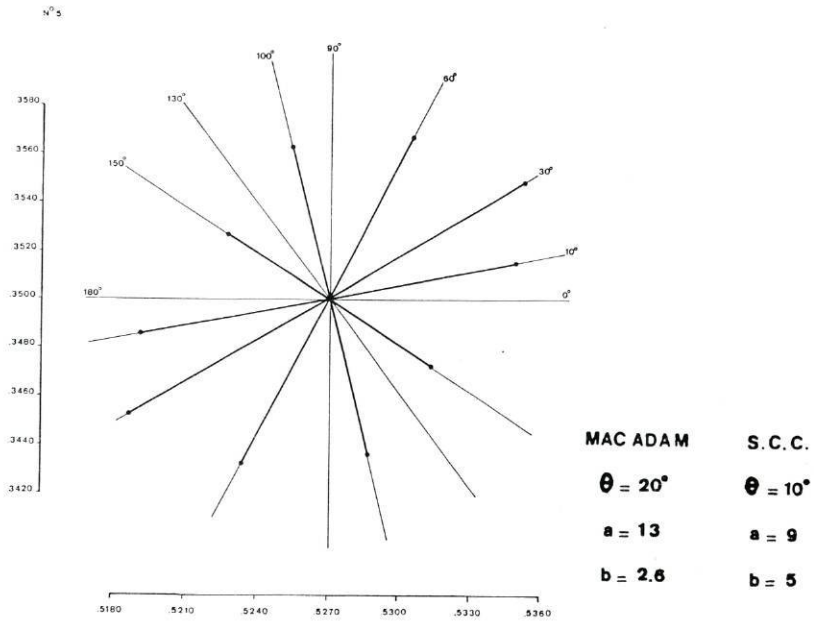
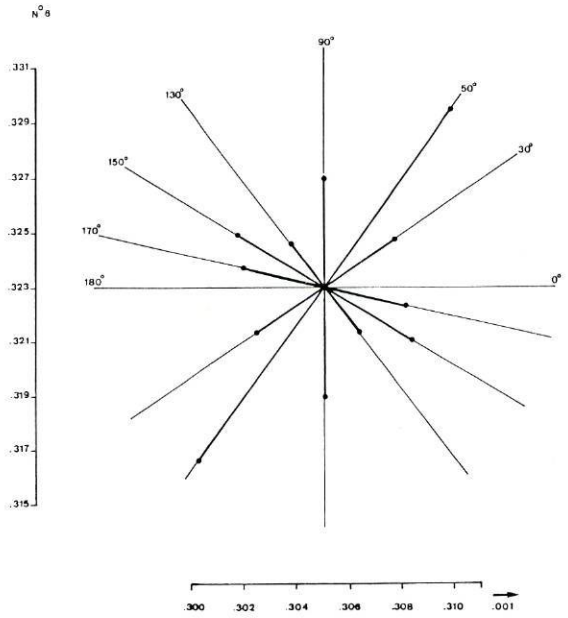


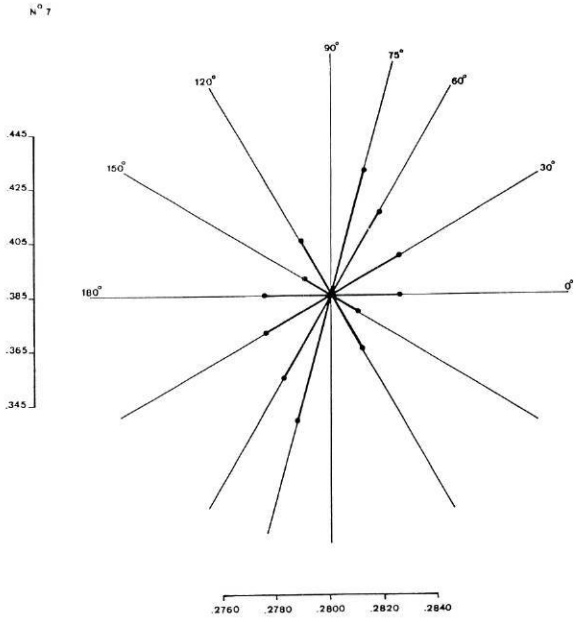
FIGURA 3-3 — Elipse n.º 5. As coordenadas relativas a cada eixo forma introduzidas no computador e a sensibilidade ao contraste determinada. A sensibilidade ao contraste é especificada em relação ao comprimento do eixo. Por exemplo se o limiar fosse 80%, um valor igual a 80% do comprimento do eixo era marcado numa folha de papel milimétrico. Assim, na figura o comprimento das linhas a cheio representa o limiar em cada eixo. A linha que une as extremidades dessas linhas (não desenhada) forma a elipse. Os resultados encontrados são indicados e comparados com os de MacAdam.



MAC ADAM	S.C.C.
θ = 58°	θ = 60°
a = 2.3	a = 2.4
b = 0.9	b = 0.6

FIGURA 3-4 — Elipse n.° 6. Ver legenda da figura 3-3. Note-se que os parâmetros da elipse determinada pelo método da S.C.C. é praticamente sobreponível aos encontrados por MacAdam.

das ordenadas e abcissas. A orientação e os valores dos semi-eixos da elipse estão indicadas, no lado direito das figuras, bem como os valores correspondentes descritos por MacAdam. A figura 3-6 ilustra como são definidos os parâmetros da elipse (reproduzido de MacAdam).



MAC ADAM	S.C.C.
θ = 75°	θ = 75°
a = 4.0	a = 4.8
b = 1.5	b = 1.1

FIGURA 3-5 — Elipse n.° 7. Ver legenda da figura 3-3. De notar a sobreposição dos parâmetros das elipses medidas pelos dois métodos.

Os valores encontrados são comparáveis com os descritos por MacAdam, em todas as elipses estudadas (resultados não descritos para as elipses 1, 2, 3, 4 e 8). Pode-se verificar, nas elipses representadas nas figuras, a estreita concordância, entre os resultados conseguidos pela técnica da S.C.C. e os conseguidos por MacAdam.

Os resultados indicam que o sistema de S.C.C. é capaz de gerer cores separadas entre si por uma distância próxima à da diferença minimamente perceptível. A título comparativo, importa referir que no teste 100-Hue de Farnswoth-Munsell, duas cápsulas sucessivas estão separadas por 3 «Just Noticeable Difference».

Em conclusão, é plausível afirmar que o sistema de S.C.C., tem capacidade de produzir cores com diferenças de cromaticidade, da mesma ordem de grandeza das que são produzidas pelos colorímetros de campo bipartido, que representam a técnica laboratorial de maior rigor e precisão de medição da visão cromática. A S.C.C. deve ter, por consequência, eficácia superior à dos métodos de medição da visão cromática vulgarmente usados na clínica.

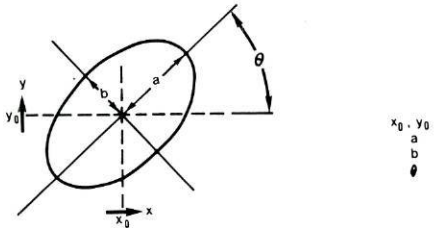


FIGURA 3-6 — Parâmetros da elipse de MacAdam (reproduzido de MacAdam).
X_0, Y_0: coordenadas do centro da elipse. a: diâmetro principal. b: diâmetro secundário. θ: orientação da elipse.

O PAPEL DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO NA AVALIAÇÃO DE DOENTES COM HIPERTENSÃO OCULAR E COM GLAUCOMA

3.2.1 Introdução

Sabe-se, desde há muito, que a visão cromática é precocemente afectada pela glaucoma. Um defeito no eixo azul-amarelo é a forma mais comum de discromatopsia e, manifesta-se frequentemente antes que os defeitos na camada dos feixes das fibras nervosas ou as alterações campimétricas sejam aparentes [66, 116]. Além disso, foi demonstrado que alguns olhos com hipertensão ocular (H0), também revelam perdas de visão cromática no eixo azul-amarelo [60, 129]. Drance [65, 129] mostrou que a discromatopsia adquirida no eixo azul-amarelo estava presente em 20% dos olhos com hipertensão ocular e sugeriu que o estudo da visão cromática podia ajudar a identificar os olhos em risco de conversão para o glaucoma. Todavia, e pese embora o facto da perda de visão cromática poder, reconhecidamente, anteceder a perda de campo visual, a relação entre a discromatopsia e o glaucoma é pouco clara, já que muitos doentes com glaucoma nunca apresentam discromatopsia e dum modo inverso, alguns dos doentes com H0 nunca desenvolvem glaucoma [60].

Estas discrepâncias tanto podem reflectir as limitações inerentes aos métodos usados no exame da visão cromática como a relação, complexa, entre os mecanismos de perda de visão cromática e a elevação da tensão intra-ocular, ou outras alterações que produzam quer a perda de visão cromática quer a elevação da tensão intra-ocular.

Os cones sensíveis à radiação de menor comprimento de onda, ou os neurónios que os subservem são os mais sensíveis à doença glaucomatosa [2]. Habitualmente a discromatopsia é pequena, o que torna difícil a sua detecção. Os métodos de exame da visão cromática incluem, entre outros, as tábuas pseudo-isocromáticas da American Optical, o teste de ISHIHARA, o teste de FARNSWORTH-Munsell 100 Hue e derivados, e o anomaloscópio (para uma revisão, ver Hart [95]). Os primeiros três testes usam papel colorido e o último usa uma fonte luminosa com interposição de filtros coloridos.

Infelizmente, o exame da visão cromática com qualquer das técnicas descritas ou não é fácil de executar ou não apresenta níveis satisfatórios de sensibilidade.

As tábuas pseudo-isocromáticas de ISHIHARA ou da American Optical, largamente utilizadas em clínica, são completamente inadequadas uma vez que foram concebidos para detectar discromatopsias congénitas e não são capazes de detectar defeitos no eixo azul-amarelo.

O anomaloscópio de Pickford-Nicholson, uma versão recente do mais conhecido anomaloscópio de Nagel, é o método mais discriminativo entre todos usados na clínica, mas por uma razão ou por outra nunca se tornou popular[39, 43].

O teste 100-Hue de FANSWORTH-MUNSELL provou ser o mais adequado na detecção das alterações no eixo azul-amarelo na prática clínica. Tem, no entanto, vários inconvenientes: as cores alteram-se com o tempo, e a percepção das cores varia com o nível de iluminação e com algumas condições intra-oculares, tais como cataratas em início (um cristalino com excesso de pigmento tem o mesmo efeito do que a interposição dum filtro amarelo o que faz com que as cores adquiram uma tonalidade diferente) e pigmentação macular excessiva; a área da retina testada confina-se a 1-2 graus centrais; a acuidade visual e o diâmetro pupilar têm um efeito marcado no resultado final, particularmente no eixo azul-amarelo [231].

Apesar de tudo, o teste 100-hue de FARNSWORTH-MUNSELL pode ser considerado um teste semi-quantitativo, daí a possibilidade da medição de pequenos defeitos, mas o cálculo do «score», a menos que se possua um instrumento computorizado, é laborioso e demorado.

Outra técnica que tem sido usada na avaliação de doentes com glaucoma é a perimetria colorida [96, 127, 173]. A perimetria colorida usa, como estímulo para a medição dos limiares, «spots» coloridos apresentados contra um fundo acromático. Desde modo, limiares a incrementos de cor são medidos por um processo não muito bem definido (componentes cromáticos e acromáticos sobrepõem-se), mas que provaram ter interesse na avaliação de doentes com H0 [99].

Por outro lado, a determinação da sensibilidade ao contraste cromático mede, verdadeiramente, diferenças na cromaticidade.

No teste da sensibilidade ao contraste cromático, a imagem que se pretende identificar e o «background» têm a mesma luminância e diferem apenas em cromaticidade. Tal só se tornou possível, com os avanços recentes na tecnologia dos vídeos e dos computadores. Neste trabalho, usámos um sistema de sensibilidade ao contraste cromático para estudar um «cohort» de doentes com glaucoma e H0. O nosso sistema mostrou ser capaz de detectar pequenas alterações cromáticas muito precocemente [11, 176] e, num trabalho preliminar, foi sugerido que as alterações da sensibilidade ao contraste cromático podiam ser registadas numa fase muito precoce no curso da doença glaucomatosa [92].

Os objectivos da utilização dos testes de visão cromática na avaliação da doença glaucomatosa são identificar entre os suspeitos de glaucoma aqueles que irão desenvolver um glaucoma e, se possível, monitorizar o efeito do tratamento em doentes com H0 ou glaucoma.

Uma vez que a tensão intra-ocular e a relação disco/escavação são dois dos mais importantes factores de risco na conversão para o glaucoma [26, 151, 166], será de esperar uma relação positiva entre estes dois factores e a medição da sensibilidade ao contraste cromático. Foi esta a hipótese que procuramos testar medindo a visão cromática em doentes com diferentes riscos de conversão em função do valor tensional e da relação C/D.

3.2.2 Material e métodos

Os doentes, recrutados na consulta de glaucoma do Moorfields Eye Hospital, Londres, foram examinados por biomicroscopia, fundoscopia, fotografia dos discos ópticos, tonometria por aplanação e perimetria com o perímetro de

Humphrey e classificados como sofrendo de glaucoma ou de hipertensão ocular segundo os critérios adoptados no trabalho anterior (quadro 2-1).

A sensibilidade ao contraste cromático (S.C.C.) foi medida por um sistema desenvolvido no nosso laboratório e descrito sumariamente no capítulo anterior. Todos os doentes ou indivíduos que serviram de controle fizeram a equalização do brilho das cores, pelo método do «flicker heterocromático», para cada olho isoladamente. A luminância relativa dos canhões do monitor foi ajustada em função dos valores obtidos no teste do «flicker heterocromático». O estímulo consistia num conjunto de barras, com um padrão de variação rectangular, de baixa frequência espacial (0,6 ciclos por grau) que ocupava 25% da área do écran. A área circundante era constituida por uma mistura das duas cores que formavam as barras. Com o contraste cromático igual a zero, as cores que formavam as barras bem como a área circundante apresentavam a mesma tonalidade e não podiam ser distinguidas. O contraste era progressivamente aumentado em pequenos degraus. Um contraste máximo, de 100%, foi arbitrariamente definido, como correspondendo à situação em que as cores extremas, no eixo cromático seleccionado, eram expostas.

A imagem aparecia durante 200 milisegundos em cada segundo. Os limiares foram determinados, monocularmente, usando o método psicométrico dos limites ascendentes. Usámos incrementos de 1% do máximo contraste. O computador emitia um som agudo de aviso no início de cada apresentação. O doente segurava o «rato» do computador e carregava no botão mal tivesse uma sensação visual. O contraste diminuia para zero ou para um valor subliminar, e aumentava de novo após um novo aviso sonoro. Este processo era repetido três ou mais vezes para determinar um limiar. O computador calculava o valor da média das respostas e o erro-padrão. O resultado final, expresso em valor percentual do máximo contraste, representava a média de pelo menos três determinações.

3.2.3 RESULTADOS

Glaucoma

32 olhos com glaucoma foram observados na primeira visita, 24 olhos foram testados em duas visitas, 16 em três e 10 olhos em 4 visitas.

S.C.C. – RESULTADO NOS TRÊS EIXOS
1.ª VISITA

GRUPO	IDADE	PROTAN (%)	DEUTAN (%)	TRITAN (%)
GLAUCOMA (N = 32)				
média	57	11	11	19
d.p.	14	6	8	16
ALTO RISCO (N = 59)				
média	56	8	8	10
d.p.	10	3	4	4
RISCO MÉDIO (N = 56)				
média	56	7	8	10
d.p.	11	3	2	4
BAIXO RISCO (N = 54)				
média	53	7	8	9
d.p.	9	3	2	3
CONTROLE (N = 29)				
média	42	5	6	7
d.p.	14	2	2	2

QUADRO 3-2 – Média e desvio-padrão dos resultados obtidos, nas três linhas de confusão para observadores tricromatas, e todos os grupos (1.ª visita). A média de idades é semelhante em todos os grupos, com excepção do grupo de controle em que é ligeiramente inferior. Os limiares no grupo com glaucoma, estão aumentados em relação a todos os outros grupos e a diferença é particularmente evidente no eixo tritan. As diferenças entre as médias não são, contudo, estatisticamente significativas.

DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS NO EIXO TRITAN

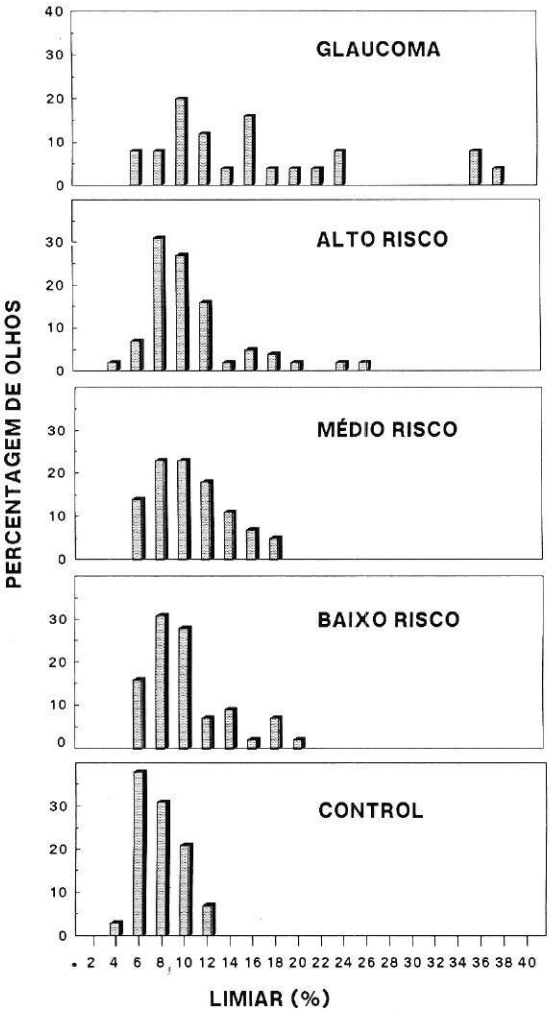


FIGURA 3-7 — Distribuição dos resultados da sensibilidade ao contraste cromático obtidos na primeira consulta (eixo tritan).

Os resultados da primeira visita, obtidos nos olhos com glaucoma nas três linhas de confusão, mostram-se no quadro 3-2.

Pode-se verificar que a média dos limiares apresenta um valor superior ao dos outros grupos de hipertensão ocular ou ao do grupo de controle, sendo a diferença mais acentuada no eixo de confusão tritan. A figura 3-7 mostra a distribuição dos limiares no eixo tritan dos olhos com glaucoma. Há uma larga sobreposição na distribuição dos resultados do grupo com glaucoma com o grupo de controle.

A média dos limiares no grupo com glaucoma é de 19% e a média do grupo de controle é de 7%. Uma parte considerável dos olhos com glaucoma (60%) apresenta um limiar superior a 2 ou mais desvio-padrões acima da média do grupo de controle.

SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO

EIXO TRITAN

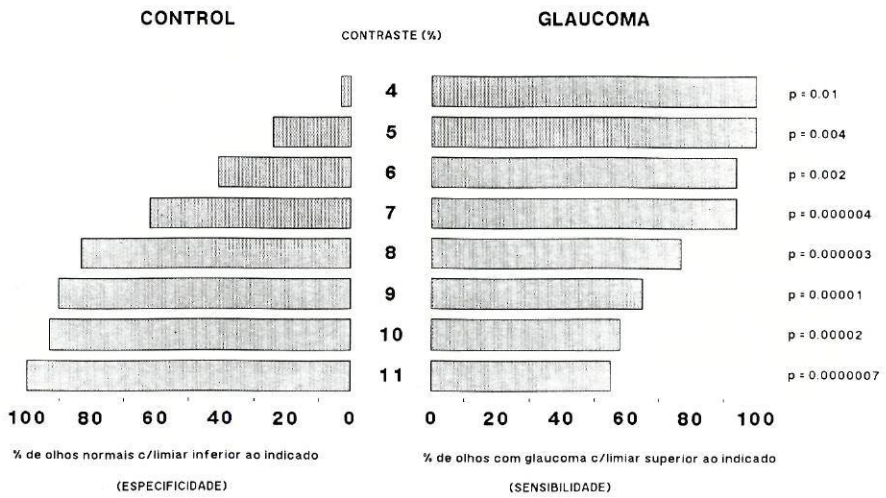


FIGURA 3-8 — Análise do efeito de diferentes critérios de anormalidade da SCC sobre o número de falsos positivos e falsos negativos (eixo tritan). Os números indicados no centro representam a faixa na modulação do contraste em que se registou sobreposição entre os grupos de controle e glaucoma, com intervalos de 1%. As barras do lado direito mostram a percentagem de olhos glaucomatosos com limiares superior ao nível de contraste indicado, isto é, representam a sensibilidade. As barras do lado esquerdo mostram a percentagem dos olhos normais com limiares inferiores ao nível de contraste indicado, isto é, representam a especificidade. Os valores de p referem-se ao teste de probabilidade exacta de Fisher.

Naturalmente que, o número de resultados tidos como anormais depende do que se considerar limite superior do normal. A figura 3-8 pretende mostrar o efeito, sobre a sensibilidade e a especificidade, da atribuição de diferentes valores ao «limite» superior do normal». A discriminação conseguida entre normais e doentes, na faixa em que se registou a sobreposição entre os grupos de glaucoma e controle, foi analisada com intervalos de 1% e está representada na figura pelo comprimento das barras. Assim, as barras do lado direito da figura representam o número de olhos com glaucoma cujos limiares se encontram acima do nível de contraste indicado, isto é, representam a sensibilidade do teste. As barras do lado esquerdo representam o número de olhos normais abaixo do nível de contraste indicado, isto é, representam a especificidade. Os valores de P (Fisher exact test) foram calculados para cada nível de contraste considerado. Verifica-se que a melhor combinação de sensibilidade e de especificidade é conseguida adoptando como «limite» um contraste de 8%. Com este nível de contraste, a diferença entre os grupos é altamente significativa ($P < 0{,}00003$). Contudo, e sob o mesmo critério, 23% dos olhos com glaucoma apresentam visão cromática normal. Estes olhos — com visão cromática normal — são os mesmos nas três visitas, o que sugere fortemente que alguns dos olhos com glaucoma nunca desenvolvem perda de visão cromática. Resultados semelhantes tem sido referido por outros autores[64, 65].

SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO

EIXO TRITAN

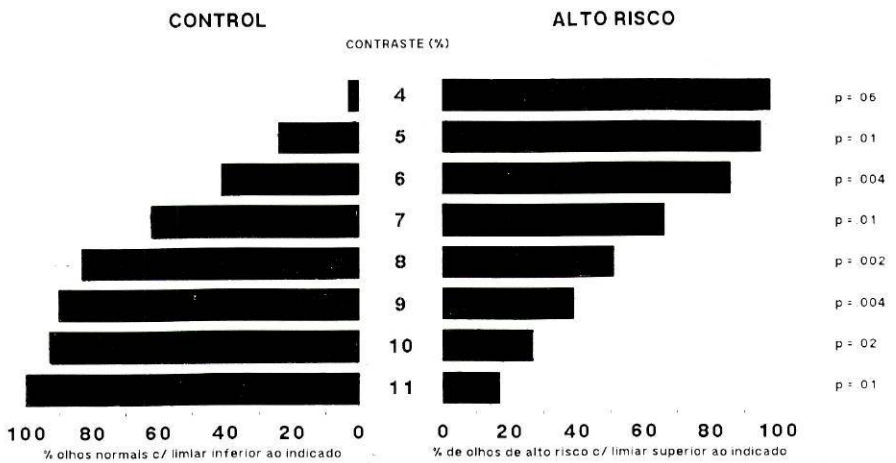


FIGURA 3-9 — Análise do efeito de diferentes critérios de anormalidade da S.C.C. sobre o número de falsos positivos e falsos negativos. Ver legenda da Figura 3-8.

S.C.C. – RESULTADOS NO EIXO TRITAN

QUATRO VISITAS

GRUPO	1.ª VISITA	2.ª VISITA	3.ª VISITA	4.ª VISITA
GLAUCOMA				
média	19	18	14	14
d.p.	16	14	7	7
n.º	32	24	16	10
ALTO RISCO				
média	10	10	11	11
d.p.	4	3	3	4
n.º	59	44	44	30
MÉDIO RISCO				
média	10	9	9	10
d.p.	4	5	4	2
n.º	56	43	31	23
BAIXO RISCO				
média	9	10	10	10
d.p.	3	3	4	5
n.º	54	49	34	21

QUADRO 3-3 — Resultados obtidos, no eixo tritan, em todos os grupos (4 visitas). O número de olhos observados em cada visita reduz-se progressivamente, uma vez que continuámos a aceitar primeiras consultas durante o período em que a investigação decorreu, o que dificulta a comparação entre as médias dos grupos ao longo das 4 visitas.

As médias dos limiares obtidos no eixo tritan, ao longo de dois anos, consta do quadro 3-3. O número de olhos observados diminui progressivamente o que impede a comparação entre as médias dos grupos. Para ultrapassar este problema, e com o objectivo de avaliar a variação nas visitas subsequentes, consideramos apenas a média dos limiares dos olhos que completaram três visistas (n = 16). Deste modo, a variação entre a segunda e terceira visitas é inferior a 2% (figura 3-10), valor que pode ser considerado como pouco importante tendo em conta que alguns olhos apresentavam limiares superiores a 30%.

Grupo de alto risco

59 olhos com hipertensão de alto risco foram testados na primeira visita, 44 em duas visitas, 41 em três e 30 em quatro visitas.

Os resultados encontrados nas três linhas de confusão, mostram-se no quadro 3-2. Os valores das médias dos limiares em qualquer dos eixos são inferiores às do grupo com glaucoma mas superiores às médias obtidas no grupo de controle.

A figura 3-7 mostra a distribuição dos resultados, no eixo tritan, obtidos em todos os olhos deste grupo. Uma larga percentagem dos olhos de alto risco revelou ter limiares inferiores a 8% e somente em dois casos o limiar alcançou o valor de 26%.

Tal como para os olhos com glaucoma, averiguamos o efeito da atribuição de vários valores ao «limite superior do normal», no número relativo de falsos positivos e falsos negativos. Na figura 3-9, cuja interpretação é idêntica à da figura 3-8, pode-se apreciar o número relativo de falsos negativos e de falsos positivos para cada valor de contraste indicado, juntamente com o nível de significância da diferença entre os grupos.

S.C.C. – EIXO TRITAN

VARIABILIDADE DA MÉDIA DOS LIMIARES POR GRUPO

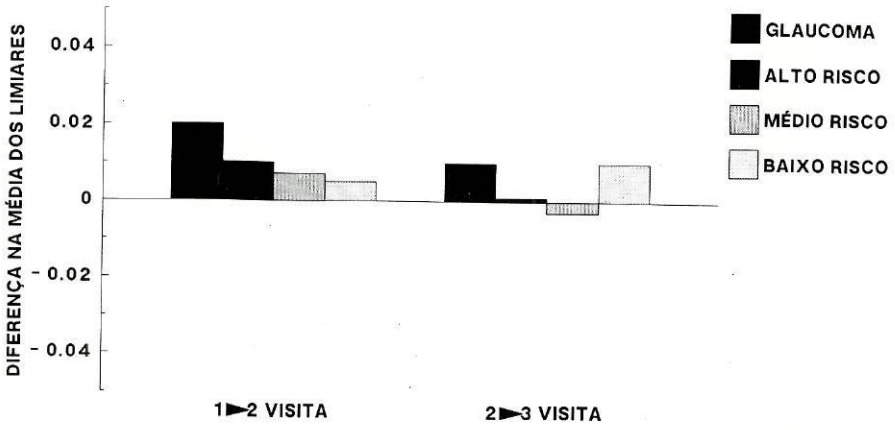


FIGURA 3-10 — Análise da variabilidade dos limiares nos olhos que completaram 3 visitas. A variação entre a primeira e a segunda visitas ou entre a segunda e a terceira visitas é de cerca de 1%, com excepção do grupo com glaucoma que apresenta uma variação de 2%. A variação é sempre no sentido do agravamento, salvo um pequeno desvio em sentido contrário no grupo de médio risco da segunda para a terceira visita.

Os resultados encontrados na primeira visita foram comparados com os obtidos nas visitas subsequentes. A figura 3-11 mostra os resultados obtidos em todos os olhos deste grupo ao longo de dois anos. As médias dos resultados obtidos em cada uma das 4 visitas são muito semelhantes. Embora o número de olhos observados em cada visita não seja tão diferente como no glaucoma,

uma análise igual à anterior foi efectuada: consideraram-se apenas os olhos que completaram três visistas (figura 3-10). A variabilidade entre a primeira e a segunda visitas ou entre a segunda e terceira visitas é, apenas, de cerca de 1%.

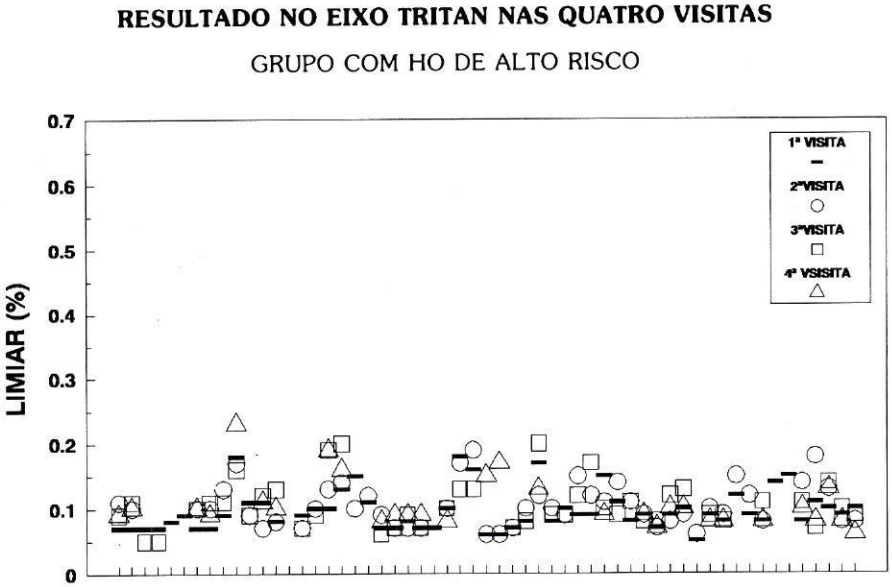


FIGURA 3-11 — resultados obtidos, no grupo com HO de alto risco (eixo tritan) nas quatro visitas. Os limiares distribuem-se numa faixa entre os 5% e os 26%. Note-se a tendência (discreta) para o aumento nos valores dos limiares nas últimas visitas.

Médio risco

56 olhos com H0 de médio risco foram testados na primeira visita, 43 na segunda visita, 32 na terceira visita e 23 olhos na quarta visita. As médias dos resultados nos três eixos de confusão mostram-se no quadro 3-2. Verifica-se que os valores obtidos no eixo tritan são ligeiramente superiores aos obtidos nos eixos protan e deutan e semelhantes aos do grupo de alto risco. A análise da distribuição dos resultados mostra que o maior número de olhos apresenta um limiar próximo dos 8%, e em nenhum caso, o limiar ultrapassa os 18%. Os resultados ao longo de dois anos não mostram variação assinalável. (figura 3-7 e quadro 3-3).

Baixo risco

54 olhos com H0 de baixo risco foram examinados na primeira visita, 42 na segunda visita, 34 na terceira e 21 na quarta visita. Os resultados da média dos limiares obtidos na primeira visita, nos três eixos de confusão, não são significativamente diferentes dos outros grupos com hipertensão ou do grupo de controle (quadro 3-2). A distribuição dos resultados é semelhante à do grupo de controle (figura 3-7). Também neste grupo, os resultados da primeira visita foram largamente confirmados nas visitas posteriores (figura 3-10 e quadro 3-3).

Correlação entre o ERGP e a S.C.C.

A figura 3-12 mostra a relação entre a amplitude total do ERGP, efectuado nas condições descritas na pag. 43 e o limiar no eixo tritan em todos os olhos observados, com glaucoma ou hipertensão ocular. A correlação é relativamente baixa mas pode-se verificar que os resultados são concordantes em 341 casos: em 139 casos ambos os testes foram normais e em 202 casos ambos

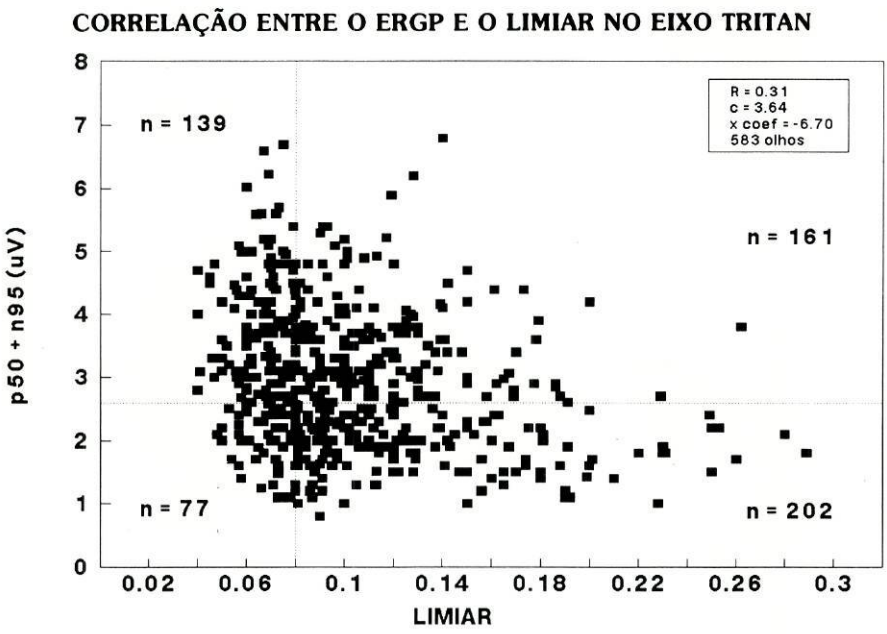


FIGURA 3-12 -- Correlação entre o ERGP e o limiar no eixo Tritan. Comparam-se os resultados obtidos em 583 olhos. Apesar da correlação ser relativamente pobre (R = 0,31) os resultados são concordantes em 341 casos. Em 139 casos ambos os testes foram normais e em 202 casos ambos os testes foram anormais.

foram anormais. O teste da visão cromática foi normal em 77 casos nos quais o ERGP tinha sido considerado anormal; e em 161 casos o teste da S.C.C. foi anormal enquanto o ERGP se apresentava dentro dos limites normais. Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Trick et al [216].

3.2.4 Discussão

Estudamos uma população de doentes com hipertensão ocular em diferentes riscos clínicos de conversão para o glaucoma, doentes com glaucoma em fase inicial e doentes com tensão ocular normal, durante dois anos com intervalos de 6 meses. O conjunto de todos os olhos com hipertensão, independentemente do grupo de risco, apresenta um limiar no eixo tritan superior ao do grupo de controle, indicando que a visão cromática está afectada na hipertensão ocular. 32% de todos os olhos com hipertensão ocular revelaram uma perda de visão cromática superior à média mais 2 × o devio-padrão do grupo de

controle. Estes olhos, com visão cromática anormal, poderão representar a fracção dos olhos com H0 que irão evoluir para o glaucoma. Este facto foi demonstrado num estudo prospectivo [65], e parcialmente confirmado no nosso trabalho, embora não tenha sido possível demonstrar claramente que a progressão da perda da visão cromática cursa em paralelo com a gravidade da doença.

Os limiares nos eixos protan e deutan estão mais elevados no grupo de alto risco do que no grupo de baixo risco mas a diferença é menos evidente.

Uma redução significativa da sensibilidade ao contraste cromático foi encontrada em todos os eixos no grupo de doentes com glaucoma. Apesar disso, a sobreposição entre os olhos com glaucoma e os olhos normais é considerável. O valor da média mais 2 × o desvio-padrão, vulgarmente aceite, não discrimina convenientemente os dois grupos. Segundo este critério, apenas 60% dos olhos glaucomatosos, apresentam resultados anormais. Entre os 16 olhos que completaram as 4 visitas, quatro tiveram sempre um limiar dentro dos valores normais. Os nossos resultados estão de acordo com os publicados por outros centros no que se refere ao facto de que alguns olhos com glaucoma nunca mostram perda de visão cromática. Uma vez que o nosso método de medição da visão cromática é consideravelmente mais sensível do que os testes em uso na clínica, os nossos resultados contribuem para reforçar o conceito de que a ausência de discromatopsia em alguns doentes com glaucoma é um fenómeno verdadeiro e não meramente o reflexo das limitações das técnicas utilizadas.

Os 2 subgrupos — olhos com limiar normal e olhos com limiar anormal — não mostraram diferenças no que se refere à idade, sexo, aspecto do disco óptico ou padrão de perda de campo visual. Os resultados suportam, a hipótese, defendida por vários autores, da existência de dois tipos de lesão glaucomatosa [21]: um tipo difuso e outro local [202, 20]. A correlação relativamente pobre entre os resultados do ERGP e a SCC pode também ser explicada com base em dois mecanismos de lesão glaucomatosa, uma vez que o ERGP é produzido em grande parte na retina extra-foveal por um sistema que não apresenta oponência cromática [38].

A lesão do tipo difuso, que poderá preceder o aparecimento dos defeitos no campo visual [64, 232], está associada à perda de sensibilidade ao contraste, aperto concêntrico dos campos visuais e discromatopsia adquirida no eixo azul-amarelo. Parece, por conseguinte, que a lesão tipo focal não pode ser diagnosticada pelo exame da visão cromática. Contudo, o nosso trabalho refere-se à visão cromática com fixação central, como de resto todos os trabalhos a que fizemos referência. Se a perda de visão cromática acompanhar a perda de sensibilidade na detecção a incrementos de luminância na área onde a doença tem início (a área de Bjerrum), a medição da sensibilidade ao contraste cromático periférico, nessa região, pode constituir um indicador precoce de ambos os tipos de lesão glaucomatosa, de modo que todos os olhos com glaucoma seriam diagnosticados.

Em conclusão, pese embora a elevada sensibilidade do método de sensibilidade ao contraste cromático na medição da visão cromática, comprovada em várias situações clínicas e pelo nosso trabalho preliminar (ver p.68), o número de falsos negativos faz com que o teste não possa ser utilizado com método de rastreio.

No entanto, a redução da sensibilidade ao contraste cromático, tem algum valor prognóstico quando presente em doentes em que a suspeita de glaucoma foi levantada, num contexto clínico favorável e na ausência doutras anormalidades que possam explicar a perda de visão cromática.

CAPÍTULO 4
A SENSIBILIDADE AO CONTRASTE NA PERIFERIA

4. Introdução

O teste da sensibilidade ao contraste foi um dos testes psicofisícos introduzidos na clínica com o intuito de melhorar o armamentário diagnóstico perante doentes com hipertensão ocular e glaucoma [9, 10].

Ao contrário da perimetria, cujo «rationale» reside na assumpção dum defeito localizado no campo visual, defeito que os perímetros procuram identificar através de diversas estratégias, o método da sensibilidade ao contraste avalia a sensibilidade a objectos de diferentes dimensões e com vários contrastes.

A sensibilidade ao contraste — contraste segundo a definição de Michelson[142] — mede-se, geralmente, usando como estímulo um conjunto de barras com um padrão de variação de contraste sinusoidal mas pode igualmente ser medida com optótipos. As dimensões das barras ou frequência espacial, é expressa em ciclos por grau de ângulo visual: um conjunto de barras largas ou de baixa frequência espacial, subtende apenas alguns ciclos por grau de ângulo visual; pelo contrário, um conjunto de barras de menor largura ou alta frequência espacial subtende um maior número de ciclos por grau de ângulo visual [48].

A representação gráfica da sensibilidade ao contraste a estímulos de diversas frequências determina a «função da sensibilidade ao contraste».

Vários parâmetros, tais como a área pupilar, o nível médio de luminância ou o poder dióptrico do olho afectam a sensibilidade ao contraste. Para obter resultados comparáveis, é indispensável manter estes parâmetros constantes [120]. Para diâmetros pupilares entre 2 a 5 milimetros, o aumento da área pupilar leva, por razões ópticas, a uma redução do contraste da imagem na retina e a sensibilidade ao contraste, nesta faixa, não é alterada.

Importa também referir que os erros refractivos não têm qualquer efeito na sensibilidade ao contraste para baixas frequências espaciais.

Outro factor que afecta a sensibilidade ao contraste é o número de ciclos expostos no campo visual. A sensibilidade mais elevada para qualquer frequência espacial só é conseguida quando, pelo menos, 6 ciclos são expostos no campo visual [8].

Quando o método da sensibilidade ao contraste foi usado pelo primeira vez na avaliação da função visual no homem, há cerca de vinte anos, foi necessário usar instrumentos complexos, de manuseamento difícil e de preço elevado.

Posteriormente, foram desenvolvidos testes mais simples, para uso clínico. Entre estes contam-se as tábuas de Arden [10], o teste dos discos de Ginsburg, ambos utilizando barras com variação sinusoidal de contraste impressas em papel, e os testes de Regan [188] e de Pelli-Robson [165] que usam optótipos de contraste variável.

Estes novos testes tornaram o processo de medição da sensibilidade ao contraste fácil, de rápida execução e de baixo custo.

A associação de tais vantagens com a constatação de que a maior parte dos olhos glaucomatosos e alguns dos olhos com hipertensão ocular revelavam uma diminuição da sensibilidade ao contraste levantou um interesse considerável na utilização do método como meio de rastreio do glaucoma. Infelizmente, as investigações que se seguiram não confirmaram as expectativas iniciais [9]. Embora tenha sido possível demonstrar que existe uma perda da sensibilidade, supostamente selectiva para as baixas frequências espaciais, a sobreposição dos resultados obtidos na população doente e nos indivíduos normais mostrou ser inaceitavelmente elevada.

Dizemos uma perda de sensibilidade supostamente selectiva uma vez que outras condições, como cataratas, ambliopia, retinopatia diabética e neuropatia óptica podem, de igual modo, afectar a sensibilidade ao contraste nas baixas frequências espaciais.

Outro factor, ignorado nas investigações iniciais, foi o efeito da idade na determinação do limiar. Apesar de, ainda hoje, ser um tema de controvérsia, julga-se que a sensibilidade ao contraste diminui com a idade, sendo a diminuição mais acentuada nos grupos etários elevados, exactamente aqueles onde a incidência da doença glaucomatosa é maior (o efeito da idade na sensibilidade ao contraste explica-se pela redução do número de células nervosas em relação com o envelhecimento, na retina ou no cortex, ou ainda pelo aumento da dispersão intra-ocular da luz devido a causas locais).

Todas estas limitações contribuiram para tornar impraticável a utilização da sensibilidade ao contraste como método de rastreio. Atkin [29] em 1979, descreveu uma técnica que provou melhorar a capacidade de detecção precoce do glaucoma e levar a uma melhor discriminação entre as populações normal e doente: o estímulo é apresentado com diferentes frequências espaciais, bem assim como com diferentes frequências temporais de modo a obter uma função temporo-espacial da sensibilidade ao contraste.

Outra característica da modulação temporal do contraste, que não tem sido explorada, consiste na ausência do efeito de Troxler. A ausência de adaptação local permite a medição do contraste na periferia do campo visual. De facto, mesmo com observadores sem experiência prévia deste tipo de testes a medição da sensibilidade ao contraste até 25 ou 30 graus de excentricidade não apresenta qualquer dificuldade.

A medição da sensibilidade ao contraste na periferia não tem sido objecto de estudo, salvo raras excepções [126, 138, 154]. Não há, concretamente, nenhum trabalho publicado sobre a sensibilidade ao contraste na periferia em doentes com hipertensão ocular.

Uma vez que a perda de campo visual ocorre, em primeiro lugar, na periferia, entre os 10 e os 25 graus é plausível pensar que a depressão da sensibilidade ao contraste possa começar na mesma região. Além disso, nos trabalhos apresentados nos capítulos anteriores, mostrámos que o ERGP tem maior sensibilidade do que a medição da visão cromática. Embora haja a

considerar diferenças óbvias, em vários aspectos, entre os dois testes, uma diferença é particularmente evidente: o ERGP é uma resposta proveniente dos 20 graus centrais enquanto que o teste de sensibilidade ao contraste cromático avalia, quando muito, os 3 graus centrais.

Consequentemente, decidimos medir a sensibilidade ao contraste na retina central e na retina periférica em olhos com glaucoma e em olhos com hipertensão ocular (HO). Os resultados mostram que pela ocasião em que os olhos com glaucoma apresentam os primeiros sinais sugestivos de perda de campo visual, isto é, 1 «spot» de diminuição de sensibilidade igual ou superior a 10 dB, a sensibilidade ao contraste está grandemente reduzida quando medida na periferia.

A determinação da sensibilidade ao contraste em quatro quadrantes a 20 ou 25 graus de excentricidade (4 pontos) foi suficiente para separar todos os olhos com glaucoma dos olhos que serviam de controle. A determinação dos limiares na mácula, com fixação central, foi ineficaz. Em 50% dos olhos classificados como de hipertensão de alto risco, há uma redução bem definida da sensibilidade ao contraste nos mesmos «loci».

4.2 Material e métodos

Utilizamos um monitor de TV, controlado por um gerador de imagem (Faulkner-West Associates) para produzir um conjunto de barras verticais com um padrão transversal de variação de contraste sinusoidal e modo de apresentação temporal em alternância de fase.

O monitor de TV possuia um «refresh rate» de 100 Hz pelo que não havia sensação de «flicker», mesmo quando a visão periférica era testada. O sistema permitia gerar contrastes muito baixos, na ordem dos 0.1%. O écran do monitor foi rodeado por um cartão branco de 80cm × 80cm no qual pequenos pontos de fixação foram colocados a distâncias apropriadas. Grande parte do écran estava oculto pelo cartão excepto numa pequena área central, circular, de 8 cm de diâmetro. Através desta área, 6 ciclos do conjunto de barras gerados no monitor podiam ser observados.

Os doentes, ou os indivíduos a examinar, foram colocados à distância de 1,2 m. A esta distância, o estímulo subtendia 3,8 graus e a zona circundante 33 graus na retina. A frequência espacial foi de 1,9 ciclos por grau.

Usamos uma frequência de apresentação temporal de 1 Hz com uma transição abrupta de fase (oscilação rectangular).

Quer a frequência espacial quer a frequência temporal foram mantidas inalteradas durante os exames.

A luminância média do monitor era de 80 cd/M^2. A calibração da luminância e do contraste foi feita diariamente com um fotómetro Tektronix J16. A iluminação ambiente era de 10cd/M^2. O operador, colocado de frente para o doente e ao lado do monitor, vigiava a fixação (o que não constituia qualquer dificuldade tendo em conta o nível de iluminação da sala e a distância entre o estímulo e o doente). O limiar foi determinado pela técnica psicométrica dos limites ascendentes. O contraste, definido pela equação de Michelson (Lmax−L min/Lmax+Lmin), foi aumentado dum modo gradual e lento, manualmente, desde zero ou de outro valor subliminar através de um potenciómetro calibrado. Os doentes foram instruídos para responder verbalmente logo que surgisse uma sensação de movimento. Pelo menos três medições foram registadas, e a média calculada, para determinar o limiar em cada locus.

Em alguns (poucos) casos o estímulo «caiu» numa zona da retina com escotoma, e por conseguinte, o limiar não pôde ser medido. Nestes casos, o limiar foi arbitrariamente fixado em 30%.

O diâmetro pupilar não foi medido. Contudo, nenhum dos doentes cumpria medicação com mióticos. Todos os indivíduos testados usavam a melhor correcção refractiva. A determinação dos limiares foi feita com visão monocular. Uma vez que a frequência espacial era fixa não foi feita apresentação prévia do estímulo. Não foi imposto qualquer limite de tempo.

A sensibilidade ao contraste foi medida na fóvea, e a 10, 15, 20 e 25 graus da fóvea nos meridianos 45, 135, 225 e 315, de modo a evitar a mancha cega.

O tempo total do exame — 17 loci em cada olho — foi cerca de 45 minutos.

Todos os doentes, bem assim como os indíviduos que serviram de controle, foram testados pelo mesmo operador que desconhecia a classe em que cada um tinha sido incluído.

41 olhos (média de idade 57 $\pm$ 8 anos, 27% sexo feminino, 73% masculino) com glaucoma ou hipertensão ocular recrutados na consulta de glaucoma, foram observados. 11 olhos normais (idade média 49 $\pm$ 12 anos, 36% sexo feminino, 54% sexo masculino) de voluntários, recrutados entre o pessoal hospitalar, serviram de controle.

Os doentes foram sujeitos a um exame oftalmológico que incluia biomicroscopia, fundoscopia, fotografia do disco óptico, tonometria de aplanação e perimetria estática computorizada (Humphrey, programa 30-2). Os olhos foram classificados como glaucomatosos ou hipertensos segundo os critérios adoptados anteriormente.

Exclusões

Quer os doentes quer os indivíduos normais tinham uma acuidade visual de 6/6 ou superior e não apresentavam outras doenças oculares, nomeadamente, cataratas ou opacidades corneanas, nem doenças sistémicas.

4.3 RESULTADOS

Sensibilidade ao contraste na retina central

A medição da sensibilidade foi feita com o doente a olhar directamente para o estímulo. O valor médio com visão central para os indivíduos normais foi de 0.9% (d.p. = 0.13). Este valor não é significativamente inferior aos dos grupos de baixo risco e de médio risco. A diferença entre o grupo de controle e o grupo de alto risco era maior, ainda que, o nível de significância seja apenas de $0.1 > p > 0.05$. Os olhos com glaucoma revelaram ter uma perda de sensibilidade significativa ($p < 0.001$). De maior importância é, contudo, a distribuição dos limiares do conjunto dos olhos testados (figura 4-1). Com visão central, 2 dos 8 olhos com glaucoma têm limiares dentro dos valores normais (média + 2 x d.p.).

A sobreposição entre normais e doentes tem sido descrita em várias publicações e explica porque é que a sensibilidade ao contraste na retina central não é um meio adequado de rastreio do glaucoma [9, 29, 229].

SENSIBILIDADE AO CONTRASTE NA RETINA PERIFÉRICA

Grupo de controle

A média dos resultados obtidos nos 4 quadrantes, o desvio padrão e o nível de significância podem ser analisados no quadro 4-1.

MÉDIA DA S.C. EM QUATRO QUADRANTES

POSIÇÃO NA RETINA	CLASSE				
	NORMAL	H.O. BAIXO RISCO	H.O. MÉDIO RISCO	H.O. ALTO RISCO	GLAUCOMA
CENTRAL					
média	0.91	0.93	0.93	1.03	1.25
d.p.	0.13	0.23	0.22	0.17	0.14
significância *		NS	NS	< 0.1	< 0.001
10 GRAUS					
média	1.57	1.51	1.54	1.89	4.34
d.p.	0.20	0.33	0.21	0.46	4.78
significância *		NS	NS	< 0.1	< 0.05
15 GRAUS					
média	2.01	2.03	2.27	2.59	5.00
d.p.	0.30	0.43	1.01	1.0	4.54
significância *		NS	NS	< 0.1	< 0.05
20 GRAUS					
média	2.56	2.76	2.69	4.50	7.58
d.p.	0.31	0.54	0.66	3.00	4.00
significância *		NS	NS	< 0.05	< 0.001
25 GRAUS					
média	3.63	3.90	3.76	6.47	13.30
d.p.	0.47	0.62	0.74	4.30	5.19
significância *		NS	NS	< 0.05	< 0.001

* t-test dos indivíduos normais contra cada classe de doentes: o valor indicado representa a probabilidade do resultado obtido ser devido ao acaso.
NS — não significativo; d.p. — desvio padrão.

QUADRO 4-1 — Média e desvio-padrão dos resultados obtidos em quatro «loci» com mesma excentricidade, um «locus» em cada quadrante, nos grupos de doentes e no grupo de controle. A sensibilidade ao contraste diminui, conforme o esperado, do centro para a periferia. As diferenças entre o grupo de controle e os grupos com H0 de baixo risco e médio risco não são significativas em nenhum dos «loci» considerados (teste t de Student). A diferença é, porém, estatisticamente significativa entre o grupo com glaucoma e o grupo de controle em todos os «loci» testados e entre o grupo com H0 de alto risco e o grupo de controle nos «loci» mais periféricos.

A sensibilidade ao contraste na maior parte dos «loci» periféricos foi significativamente menor do que na retina central e diminuia progressivamente do centro para periferia. O limite superior do normal (média + 2 × d.p.) é indicado por uma linha horizontal no gráfico da figura 4-1. Os resultados são consistentes com os descritos por outros autores [126, 138].

Glaucoma

A distribuição dos resultados individuais dos olhos glaucomatosos mostra-se na figura 4-1. A figura 4-2 mostra o limiar (recorde-se que cada limiar representa a média de, pelo menos, três determinações) obtido em cada «locus». Os símbolos que indicam os valores normais representam a média mais 2 vezes o desvio-padrão. Nos quadrantes superiores do campo visual a diferença entre os olhos glaucomatosos e os olhos normais é pequena, a 10 e 15 graus de excentricidade, mas é bastante evidente nos quadrantes inferiores. Nos dois «loci» mais periféricos a diferença entre os dois grupos é clara em todos os quadrantes.

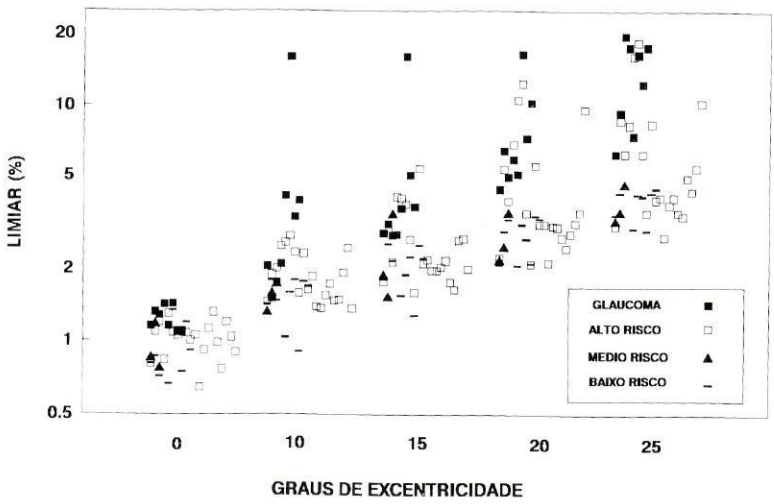


FIGURA 4-1 — Distribuição da sensibilidade ao contraste em função da excentricidade retiniana. O gráfico mostra a totalidade dos resultados individuais. Cada símbolo (excepto na visão central) representa a média dos resultados obtidos nos quatro quadrantes, sendo um de cada quadrante. Cada grupo está representado por um símbolo diferente. A linha horizontal representa o limite superior do normal (média + 2 × d.p.). Verifica-se que a sensibilidade diminui do centro para a periferia. Note-se que, 2 olhos com glaucoma apresentam limiares dentro dos 5% do limite de confiança, no teste foveal. Contudo na visão periférica a distinção entre os olhos com glaucoma e o limite superior do normal é muito mais evidente. Nos olhos com hipertensão de alto risco a proporção de olhos com sensibilidade diminuida também aumenta do centro para a periferia e atinge 50% a 25 graus da fixação.

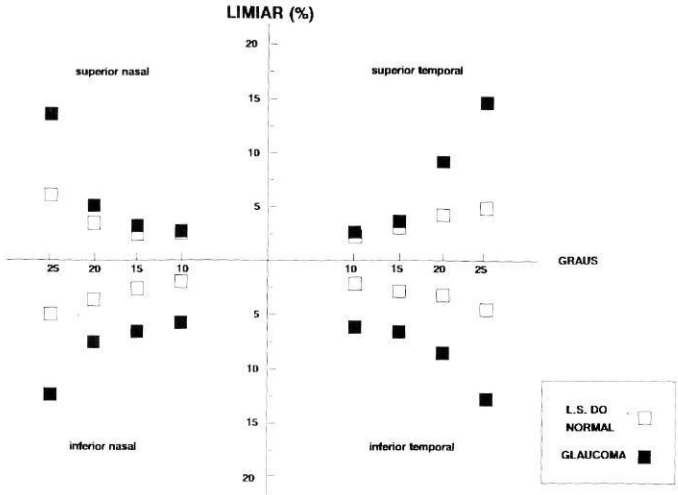


FIGURA 4-2 — Sensibilidade ao contraste periférico no glaucoma. Os resultados são comparados com o limite superior do normal (média + 2 × d.p.). Cada símbolo representa a média dos limiares obtidos em todos os olhos glaucomatosos num determinado locus. A diferença entre os olhos normais e glaucomatosos é evidente em todos os loci, na metade inferior do campo visual e nos loci a 20 e 25 graus nos quadrantes superiores. A perda de sensibilidade é menos acentuada no quadrante superonasal.

A média dos limiares encontrados nos «loci» com a mesma excentricidade nos 4 quadrantes é significativamente menor do que o limite superior do normal (os valores de p variam desde < 0.005 a < 0.001, dependendo da excentricidade). De notar que, a diferença entre os olhos normais e glaucomatosos é menor no quadrante supero-nasal, precisamente onde os escotomas são menos frequentes.

Não só existe uma diferença significativa entre as duas classes, como também, a discriminação entre os dois grupos é quase completa se se considerar a média dos resultados nos 4 quadrantes. Há apenas um «falso negativo» a 10 graus e nenhum a 15, 20 ou 25 graus. Poder-se-ía considerar que o cálculo das médias, tivesse embiezado os resultados, uma vez que a sensibilidade ao contraste deveria ser zero sobre um escotoma. A sensibilidade ao contraste não está directamente relacionada com a detecção a incrementos de luminância (medida pela perimetria), mas obviamente, quando o limiar a incrementos de luminância é infinito, isto é, quando o estímulo «cai» num escotoma absoluto, o limiar ao contraste deverá ser imensuravelmente alto. Apenas 5 olhos apresentavam um limiar superior a 30%. Entre eles, somente 1 apresentava limiares elevados nos 4 «loci» do mesmo quadrante. A estes 5 olhos atribuiu-se um valor de 30% (ver métodos).

HIPERTENSÃO OCULAR

Grupo de Baixo risco

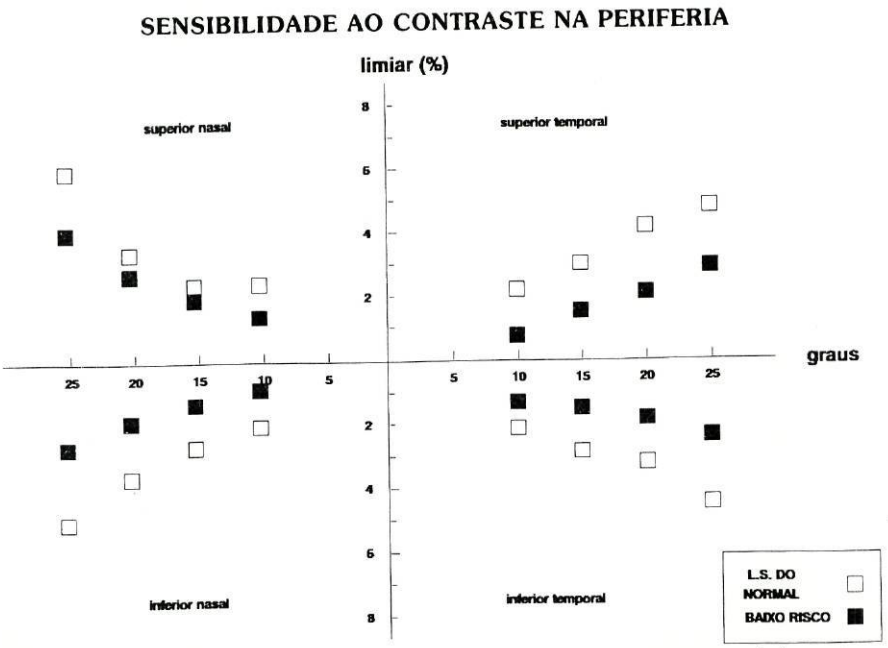


FIGURA 4-3 — Sensibilidade ao contraste periférico em olhos com hipertensão de baixo risco. Os resultados são comparados com o limite superior do normal (média + 2 × d.p.). Cada símbolo representa a média dos limiares obtidos em todos os olhos deste grupo num determinado locus. Os limiares são semelhantes em todos os quadrantes. A sensibilidade média está, consistentemente, abaixo do limite superior do normal.

Os olhos com H0 de baixo risco apresentaram uma sensibilidade média consistentemente inferior ao limite superior do normal em todos os «loci» (figura 4-3). A média obtida dos 4 quadrantes também foi consistentemente inferior ao limite superior do normal (figura 4-5). Como seria de esperar, as diferenças entre este grupo e o grupo de controle não são estatisticamente significativas (quadro 4-1). A figura 4-1 mostra os resultados individuais (média de 4 quadrantes): somente 2 olhos, a 20 graus de excentricidade, apresentaram valores superiores ao normal.

Sem dúvida que mesmo os olhos classificados de baixo risco, podem evoluir para um glaucoma manifesto: os 2 casos com limiares elevados encontrados neste grupo poderão indiciar uma lesão glaucomatosa precoce, mas a confirmação de tal atingimento exigiria um «follow-up» prolongado. Constatação mais importante é a de que a maioria dos olhos de baixo risco apresenta uma sensibilidade dentro dos valores normais, ou seja, a incidência de falsos positivos é baixa.

Grupo de risco médio

Este grupo incluia apenas 3 olhos e os resultados para cada quadrante não são apresentados. Na figura 4-5 mostra-se a média obtida nos quadrantes e verifica-se que os valores estão dentro dos limites normais.

Grupo de alto risco

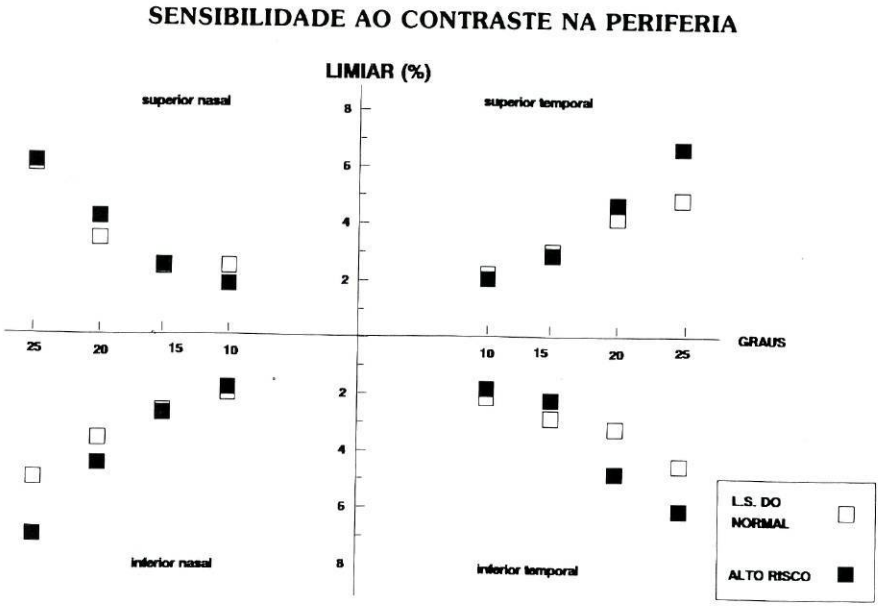


FIGURA 4-4 — Sensibilidade ao contraste na periferia em olhos com hipertensão de alto risco. Os resultados são comparados com o limite superior do normal (média + 2 × d.p.). Cada símbolo representa a média dos limiares obtidos em todos os olhos deste grupo num locus determinado. Os resultados sobrepõem-se ao limite superior do normal. De novo, a perda de sensibilidade é menos acentuada no quadrante supero-nasal. Note-se que a escala das ordenadas é diferente da do gráfico da figura 2.

A figura 4-4 mostra os limiares obtidos em cada quadrante. Estes valores são comparados com os limites superiores do normal do grupo de controle. Nas posições a 10 e 15 graus de excentricidade os símbolos representativos dos dois grupos sobrepõem-se. Nas posições a 20 e 25 graus de excentricidade, 7 em 8 «loci», revelaram valores do limiar significativamente aumentados. A excepção vai para o quadrante supero-nasal a 25 graus. De novo, calculámos a média dos limiares obtidos em cada «loci», e o resultado mostra-se na figura 4-5. A perda da sensibilidade nas duas posições mais periféricas é evidente, e a análise estatística indica que a diferença é muito significativa ($0.05 > p > 0.001$). Encontramos limiares superiores ao limite máximo do normal, nas posições a 20 e 25 graus de excentricidade, em 50% e 40% dos casos, respectivamente (30% e 24% do número total de olhos testados).

A análise dos resultados individuais (média dos quatro quadrantes) na posição mais periférica, mostra que entre os olhos com hipertensão, e com uma única excepção (médio risco) somente os de alto risco apresentaram valores acima do normal. Entre esses estavam todos os olhos cujos campos visuais tinham sido classificados como suspeitos, isto é, campos em que numa ou mais posições testadas, o limiar estava aumentado mais do que 5 dB mas menos do que 10 dB.

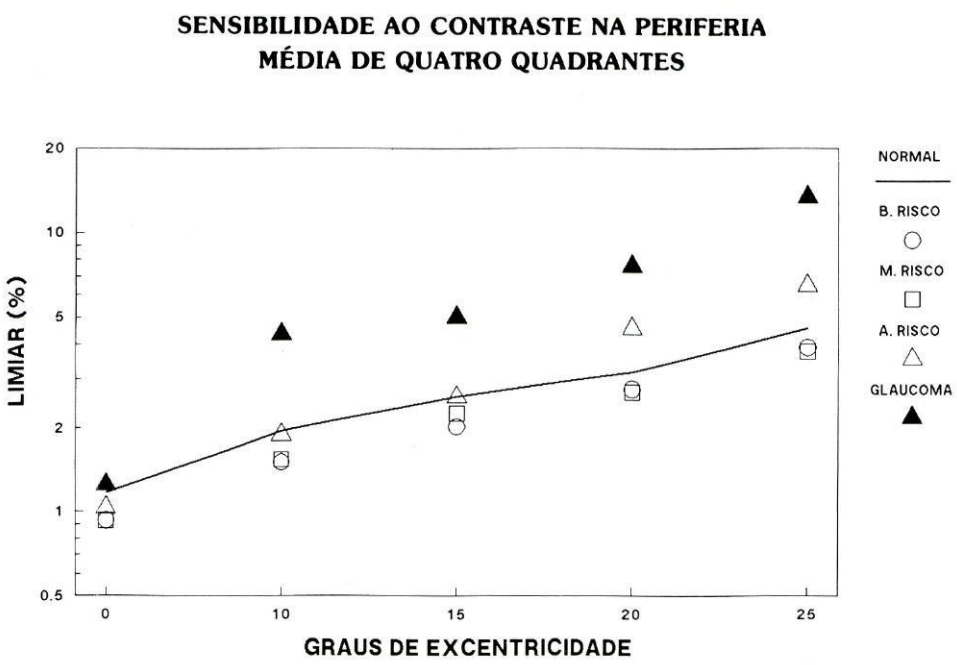


FIGURA 4-5 — Média da sensibilidade obtida nos quatro quadrantes. Os símbolos representam os diferentes grupos de doentes conforme se indica. A figura mostra como a média da sensibilidade ao contraste dos quatro quadrantes varia com a excentricidade. A linha representa o limite superior do normal (média + 2 × d.p.). Verifica-se que os limiares dos olhos com HO de alto risco estão elevados apenas nas 2 posições mais periféricas. Os olhos com defeitos campimétricos apresentam limiares ligeiramente acima do normal com visão central, mas os limiares afastam-se progressivamente do normal em todos os outros loci.
Os olhos de baixo risco e os de risco médio apresentam limiares dentro do limite do normal quer com visão central quer com visão periférica.

O quadro 4-3 mostra que há uma quase completa separação entre os olhos de alto risco com campos visuais normais e olhos com campos visuais suspeitos: a presença de possíveis defeitos no campo visual está associada a uma redução da sensibilidade ao contraste. Pelo contrário, entre os olhos com sensibilidade ao contraste normal, a suspeita de um defeito campimétrico limita-se a um caso.

ANÁLISE DOS RESULTADOS EM 20 OLHOS COM H0 DE ALTO RISCO

	S.C. ANORMAL	C.S. NORMAL
C. VISUAL NORMAL	1	10
C. VISUAL SUSPEITO	8	1
TOTAL	9	11

p = 0.0000238 (FISHER EXACT TEST)
OS RESULTADOS DA S. C. REFEREM-SE À MÉDIA DE 4 QUADRANTES (25 GRAUS)

QUADRO 4-3 — Análise dos resultados em 20 olhos com hipertensão de alto risco. A probabilidade dos resultados da S.C. não estarem relacionados com os obtidos no ERGP é extremamente pequena (p = 0,0000238, Fisher exact test).

Não pode deixar de ser enfatizado que a comparação entre a sensibilidade ao contraste e a perimetria foi efectuada somente após a conclusão do estudo, quando o acesso aos registos dos doentes foi permitido. O teste de Fisher (Fisher exact probalility test) indica que a probabilidade dos dois testes não estarem relacionados é extremamente pequena, sendo p = 0.0000238.

4.4 Discussão

Neste trabalho, utilizamos uma técnica simples para medir a sensibilidade ao contraste na periferia da retina. As determinações dos limiares foram fáceis de realizar no nosso «cohort». No entanto, os nossos doentes poderão não ser representativos do conjunto da população: são doentes que têm participado em vários estudos clínicos, observadores atentos e altamente motivados. Outro aspecto desfavorável neste estudo, reside no facto do grupo de controle pertencer a um grupo etário ligeiramente inferior ao dos doentes. Todavia, estes factores são de somenos importância quando, como é o caso, se comparam os limiares na retina central e periférica no mesmo indivíduo.

Mostramos que, em comparação com os indivíduos normais, os doentes com glaucoma têm limiares elevados da sensibilidade ao contraste para baixas frequências espaciais, (teria sido muito difícil medir a sensibilidade ao contraste para altas frequências espaciais fora da fóvea), mas isto é apenas verdadeiro para os valores obtidos na retina periférica. A diminuição da sensibilidade ao contraste na retina periférica em doentes com glaucoma foi já encontrada por outros autores. A extensão do estudo a doentes com hipertensão, o que até à data não tinha ainda sido feito, revelou que em alguns destes doentes também há perda de sensibilidade na periferia. Nos doentes sem defeitos campimétricos definidos, mas em que a observação clínica sugeria que as lesões retinianas estavam em curso, encontrámos uma perda altamente significativa da sensibilidade ao contraste na periferia. Os resultados estão de acordo com os dados provenientes da experimentação animal que apontam para o facto dos neurónios especializados na detecção do movimento e das baixas frequências espaciais, neurónios que subservem o sistema magnocelular, estarem selectiva e prococemente afectados, no curso da doença glacomatosa [185].

Os resultados apresentados mostram ainda, que os olhos clinicamente considerados como de médio ou baixo risco têm sensibilidade ao contraste normal. Nestes doentes, a possibilidade de conversão para o glaucoma é pequena. Assim, é lícito defender que os olhos de alto risco que mostraram ter uma redução da sensibilidade na periferia (50% dos casos) representem a subpopulação que irá progredir para o glaucoma. Se assim for, a técnica descrita representa um avanço considerável na avaliação do prognóstico dos doentes com Hipertensão ocular.

Este estudo levanta, uma vez mais, a possibilidade da sensibilidade ao contraste poder ser útil no rastreio do glaucoma.

Porém, os resultados não podem ser extrapolados para o universo dos indivíduos em risco, deste nível etário, nos quais a perda de sensibilidade ao contraste ocorre por uma variedade de razões. Um processo de contornar o problema e melhorar o poder discriminativo, consiste em medir a sensibilidade ao contraste na retina central e na retina periférica separadamente. Note-se que, os resultados obtidos na retina central são menos expressivos do que os obtidos, por exemplo, por Atkin et al [29]. Isto sugere que a nossa estimativa do limite superior do normal, se inadequada, o é por excesso, e releva, consequentemente, a discriminação conseguida na retina periférica. Julgamos, por conseguinte, que a medição da sensibilidade ao contraste na periferia pode detectar (e quantitificar) eficazmente as lesões retinianas que precedem as alterações campimétricas.

Para que a técnica descrita possa ser exequível em programas de rastreio são necessárias algumas modificações. Os objectivos são, essencialmente, encurtar o tempo de exame e utilizar métodos psicométricos de escolha forçada de modo a minimizar os componentes subjectivos. Por outro lado, é geralmente aceite que a perda de visão cromática no eixo azul-amarelo, é mais proeminente do que a perda de capacidade de detecção de diferenças de luminância, especialmente na retina periférica [99, 195], pelo que a utilização de estímulos coloridos seria desejável.

Uma vez alcançados esses objectivos, uma alternativa viável aos prolongados exames perimétricos parece ser possível.

CAPÍTULO 5
A SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO NA PERIFERIA

5. Introdução

As discromatopsias adquiridas são habitualmente detectadas e caracterizadas com testes dirigidos à medição da visão cromática central. A medição da sensibilidade ao contraste cromático, nas condições descritas no cap. 3, embora utilize um estímulo que subtende cerca de 3 graus na retina, reflecte essencialmente a visão fóveal.

Como é largamente reconhecido e foi confirmado no nosso trabalho, a discromatopsia no eixo azul-amarelo pode preceder o defeito no campo visual nos doentes com glaucoma. No entanto, a perda de visão cromática não pode servir de indicador precoce da lesão glaucomatosa, por duas razões: falta de selectividade — a discromatopsia está presente em muitas patologias do nervo óptico e da retina; e falta de sensibilidade — cerca de 25% dos doentes glaucomatosos nunca apresentam discromatopsia. Tem havido, em conformidade, várias tentativas no sentido de estender o exame da visão cromática para a retina extra-fóveal [1, 97, 103].

O exame da visão cromática na periferia é, porém, condicionado por dois factores fisiológicos: a redução rápida da acuidade visual com a excentricidade e o aumento do fenómemo de adaptação local, (efeito de Troxler). Ambos impossibilitam o uso de testes como as tábuas pseudo-isocromáticas ou o teste 100-hue de Farnsworth e fazem com que seja necessário recorrer a métodos perimetricos.

A campimetria com estímulos coloridos é uma técnica conhecida e praticada desde há muitos anos e alcançou alguma popularidade antes do aparecimento dos perímetros de Goldman. Com a introdução do perímetro de Goldman, todavia, a campimetria com estímulos coloridos pigmentados ficou completamente desacreditada [64], passando-se então, aproveitando as facilidades dos perímetros, a medir o limiar a incrementos de brilho de «spots» luminosos, monocromáticos ou de energia espectral conhecida, projectados sobre um fundo acromático. Há numerosos estudos relativos à aplicação desta técnica numa variedade de doenças da retina e do nervo óptico (para uma revisão consultar Pokorny et al [173]).

Mais tarde, foram usados estímulos projectados sobre fundos coloridos que permitiam o isolamento, pelo menos parcial, dos mecanismos dos cones

retinianos e quantificação dos déficites de visão cromática no reconhecimento do azul, do vermelho e do verde.

A determinação da sensibilidade diferencial à luz monocromática, com fundo colorido é uma área de investigação promissora, não só no que se refere ao entendimento da fisiologia da cor, mas também com aplicação potencial na clínica. Contudo, a utilização fora dos laboratórios de investigação está limitada por três factores: o elevado nível de iluminação do «background» de modo garantir a não participação dos bastonetes nas respostas aos estímulos; o ainda mais elevado nível de iluminação do estímulo, devido à necessidade da interposição de filtros de banda estreita e tendo em conta a relação de Weber-Fechner; a dependência dos resultados pelo correcto calibramento dos instrumentos.

Recentemente, porém, parte destas limitações técnicas foram ultrapassadas graças à tecnologia dos computadores e dos monitores de vídeo (ver cap. 3). Com estes novos instrumentos é possível gerar cores, isoluminantes, que diferem entre si apenas na cromaticidade [13, 14]. A perimetria com estímulos de contraste cromático permite isolar os mecanismos de detecção cromática dos mecanismos de discriminação de luminância. Consegue-se, deste modo, comparar a topografia dos defeitos de percepção da cor com a dos defeitos demonstráveis pelas formas convencionais de perimetria. Tem sido defendido que todos os defeitos do campo visual demonstráveis pela perimetria convencional são também detectados pela técnica da sensibilidade ao contraste e inversamente todos os defeitos detectados pela técnica de contraste também o são pela perimetria [95]. Outros autores têm, pelo contrário, defendido que os «mecanismos de detecção cromática» são mais susceptíveis à lesão neuro-retiniana dos que os «mecanismos de detecção acromática [111, 121, 83].

Estas contradições podem parcialmente ser explicadas com base no facto das técnicas usadas não isolarem convenientemente os dois mecanismos em causa ou, no caso do glaucoma, pela comparação de resultados obtidos em diferentes fases evolutivas da doença [100]. Na verdade, têm sido publicados vários trabalhos que apontam para a possibilidade da perimetria com estímulos de comprimento de onda curto aumentar a sensibilidade na detecção dos defeitos campimétricos no glaucoma [101, 235].

Por outro lado, o nosso próprio trabalho indica que é possível estudar a região periférica do campo visual até 25 graus da fixação utilizando como estímulo barras com modulação de contraste variável em vez de «spots» luminosos. Mostrámos no capítulo 4 que a medição da sensibilidade ao contraste de luminância na retina extra-fóveal pode ser usada para diagnosticar a perda funcional nos doentes com «suspeita de glaucoma».

Pareceu-nos, pois, que seria útil associar as vantagens da determinação do limiar na região da retina onde a perda funcional tem presumivelmente início, com as da sensibilidade ao contraste e decidimos, por isso, modificar o nosso sistema de medição de sensibilidade ao contraste cromático, previamente descrito [13], para pesquisar especificamente estes doentes. Os resultados apresentados neste capítulo sugerem que a técnica agora desenvolvida é capaz de identificar, com elevados níveis de confiança, não só todos os doentes com glaucoma, mas também uma proporção «conveniente» dos hipertensos oculares, justamente aqueles em que os sinais clínicos indicam que o processo glaucomatoso está em curso, mas que não são diagnosticados pela perimetria[51].

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Equipamento

Utilizamos o sistema de medição da sensibilidade ao contraste cromático previamente descrito. O sistema consiste num monitor de TV a cores, de alta resolução, controlado por um computador com uma interface gráfica. A imagem produzida no monitor consiste num background uniforme, um ponto de fixação e um anel concêntrico cuja cor contrasta com a do background. O indivíduo a observar é colocado a uma distância de 40 cm do écran com o queixo apoiado numa mentoneira instalada numa mesa de lâmpada de fenda. A esta distância, o anel tem um raio de 12.5 graus e uma espessura de 60 minutos de arco. O anel é filtrado dos componentes de alta frequência, pelo software, de modo a tornar os bordos do anel pouco nítidos. O doente fixa o ponto central no écran, enquanto que a qualidade da fixação é controlada através duma câmara de infra-vermelhos colocada por debaixo do monitor. A totalidade do exame consiste na seguinte sequência: em primeiro lugar, o doente tenta minimizar, controlando o «rato» do computador, a sensação de flicker dum pequeno rectângulo central (3 graus) criado pela rápida sucessão das cores vermelha e verde. O mesmo procedimento é repetido com as cores azul e verde. A sensação de mínimo flicker é conseguida quando as duas cores são igualmente brilhantes. O «ratio» entre as duas cores varia de indivíduo para indivíuo, de modo que o programa utiliza estes valores para calcular uma série de cores ao longo dos eixos de confusão para observadores tricromátas e rigorosamente isoluminantes para cada observador (ver p. 65). Em seguida, tem início o teste propriamente dito. O anel apresenta um intervalo, que subtende na retina 5 graus, cuja localização pode variar entre 4 possíveis posições: superior esquerdo, superior direito, inferior esquerdo e inferior direito (meridianos 45, 135, 245 e 325). O observador é instado a responder onde está situada a abertura (figura 5-1). Trata-se, pois, de um teste de escolha múltipla forçada. O limiar foi determinado com uma nova técnica psicométrica, que designamos por método binário modificado: os limites superiores e inferiores da variação do contraste são definidos e armazenados no computador. O primeiro estímulo a apresentar situa-se a meia distância entre os limites definidos. Consoante o observador consegue ou não distinguir a imagem, o contraste é aumentado ou diminuído para valores intermediários aos definidos. No caso de resposta afirmativa, o estímulo seguinte tem um contraste de valor igual ao do limite inferior anterior e o processo repete-se. Após duas respostas correctas ou duas respostas incorrectas, o programa define novos limites, sendo que o novo limite inferior é metade do anterior e assim sucessivamente. Deste modo, o método binário modificado corrige os erros do observador (nos métodos de limites ascendentes ou no método da «escada dupla» uma resposta errada por falta de atenção ou compreensão do observador, leva à determinação dum limiar errado e ao prolongamento do exame até à obtenção de níveis aceitáveis de erro-padrão) e converge rapidamente para um valor estável.

A determinação de um limiar, com a técnica psicométrica descrita, não ultrapassa, habitualmente os 60 segundos. O tempo total de exame, incluíndo o cumprimento de todas as formalidades e a determinação dos limiares nos eixos protan, deutan e tritan em ambos os olhos, é inferior a 12 minutos.

De notar que o que se mede é a sensibilidade «difusa» ao contraste cromático na região da retina ocupada pelo estímulo. Não é retida qualquer informação relativa ao local ou às dimensões dum eventual defeito localizado.

S.C.C. PERIFÉRICO

SEQUÊNCIA EXEMPLIFICATIVA

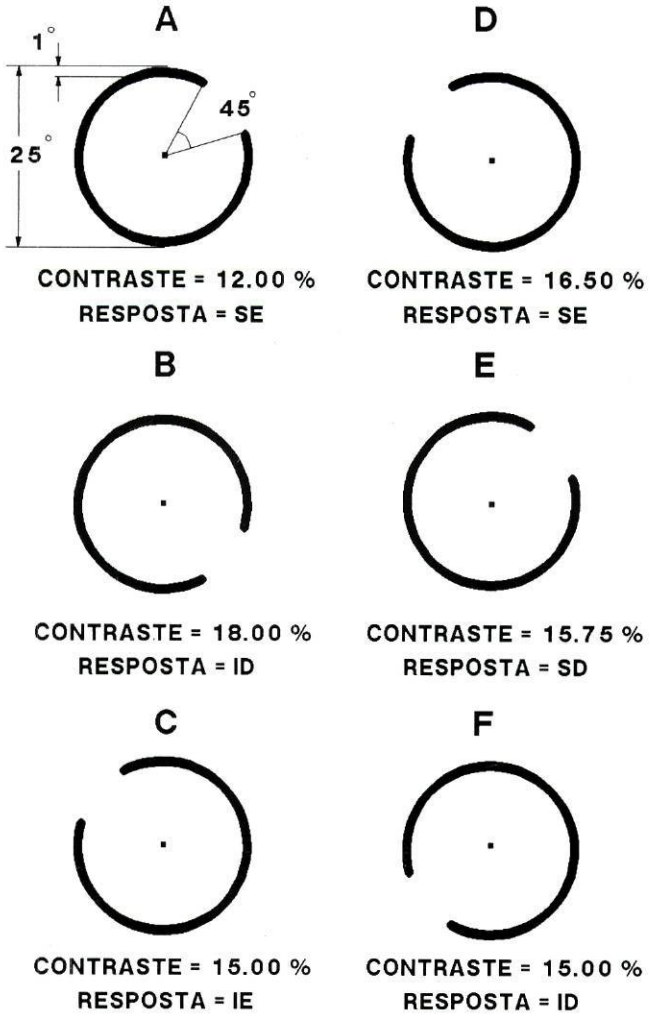


FIGURA 5-1 — Diagrama do estímulo utilizado e exemplo duma sequência de apresentações do estímulo para a determinação dum limiar.

Em A especificam-se as dimensões do estímulo: a espessura do anel é de 60 minutos e o diâmetro de 25 graus; a abertura subtende 5 graus (distância de observação 40 cm). Deste modo o estímulo «cai» numa área circular a 12,5 graus da fixação.

Sequência exemplificativa. Em A, o doente respondeu que a abertura estava no quadrante superior esquerdo, quando, de facto, a abertura se encontrava no quadrante superior direito; o contraste foi aumentado, consequentemente, para um valor superior. Em B, o doente respondeu acertadamente, e por conseguinte, na apresentação seguinte (C) o contraste foi reduzido para um valor intermédio entre A e B. Em C, porém, o doente respondeu inferior esquerdo quando o estímulo se situava no quadrante superior esquerdo, pelo que o contraste aumentou novamente, desta vez para 16,5% (valor intermédio entre B e C).

Em D e E as respostas foram correctas e o contraste foi reduzido para 15%. Em F o doente não identificou correctamente a abertura, pelo que o estímulo seguinte teria um contraste de 15,38%. Decidiu-se, todavia, interromper o teste uma vez que não é necessário determinar o limiar com intervalos inferiores a 1%. Note-se que o teste pode ser prolongado até que um valor pré-determinado de erro-padrão seja alcançado. Tal, contudo, não se justifica nas condições habituais de utilização.

Material

Os indivíduos que serviram de controle eram trabalhadores do hospital ou cônjuges dos doentes. Todos tinham acuidade visual igual ou supeior a 20/20 e não apresentavam doenças oculares ou sistémicas. 84 olhos de indivíduos com idade entre os 20 e 69 anos foram examinados.

Os doentes foram recrutados na consulta de glaucoma do Moorfields Eye Hospital, Londres. A maioria destes doentes tinha participado em diversos projectos clínicos em que outros testes da área do electrodiagnostico, (incluindo o ERGP e S.C.C. e a S.C. na periferia) têm sido experimentados, razão pela qual devem ser considerados observadores colaborantes e motivados. As suas situações clínicas estão, por outro lado e pelo mesmo motivo, bem documentadas.

Os doentes foram classificados com sofrendo de glaucoma ou de hipertensão segundo o critério habitual. Os doentes com hipertensão foram graduados consoante o risco relativo de conversão para o glaucoma. (Ver quadro resumo na p. 45)

5.3 Resultados

Uma vez que o teste descrito é substancialmente diferente do teste usado na medição da sensibilidade central, uma série de experiências de controle foram executadas.

Aceitação

Ninguém, entre os indivíduos normais ou entre os doentes, foi incapaz de compreender ou terminar o exame. Os desvios de fixação não constituiram um problema de maior: a sensação é a de que o anel está longe do ponto de fixação, de modo que o observador apercebe-se, de imediato, que a melhor visualização do anel é conseguida não desviando os olhos do ponto de fixação. Quando o observador respondia que não via o estímulo era encorajado a adivinhar. Uma resposta correcta, nestas circunstâncias, não pode ser atribuída somente ao acaso. Verificámos que, se um observador desse sempre a mesma resposta, ou respondesse ao acaso, o limiar final aproximava-se dos 100%. Todos os doentes afirmaram preferir o teste da S.C.C. à perimetria.

Variabilidade no teste/re-teste

25 olhos foram testados em duas ocasiões diferentes para avaliar a variabilidade intra-individual (teste/re-teste). As pessoas testadas incluíam doentes com glaucoma, doentes com hipertensão ocular e indivíduos normais. Os resultados mostram-se na figura 5-1. A maior parte dos pontos estão concentrados junto da linha diagonal, indicando a pequena variabilidade dos resultados nas duas visitas. O desvio médio entre os resultados da primeira visita e da segunda visita é de apenas 2.97%. A análise por regressão linear mostra que os resultados estão altamente correlacionados, sendo o coeficiente de correlação igual a 0.98.

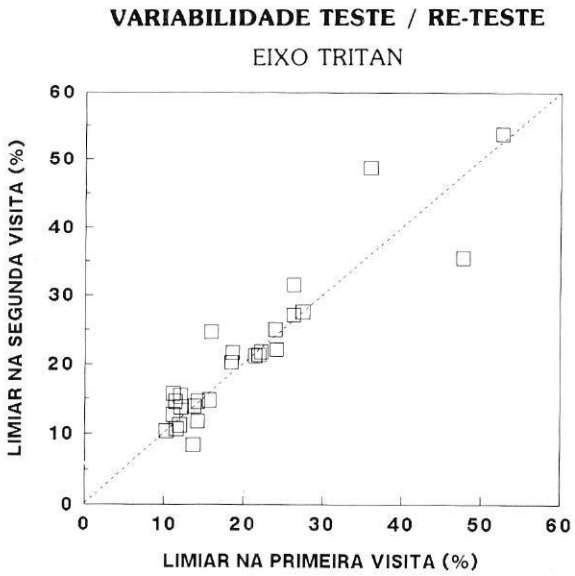


FIGURA 5-2 — Variabilidade intra-individual (teste/re-teste). Os limiares (eixo tritan), foram determinados em duas ocasiões diferentes, no mesmo indivíduo. 25 olhos, entre os vários grupos, foram examinados. A maior parte dos pontos concentram-se junto à diagonal, indicando a pequena variação entre as duas visitas. A análise por regressão linear mostra que os resultados estão altamente correlacionados, sendo r = 0.98.

Efeito do erro refractivo

O efeito da ametropia foi estudado num indivíduo de 60 anos e noutro indivíduo normal, jovem. Erros refractivos entre -8 dioptrias e +8 dioptrias foram simulados pela interposição de lentes numa armação de prova. Os resultados mostram-se na figura 5-2. Não há praticamente nenhuma alteração

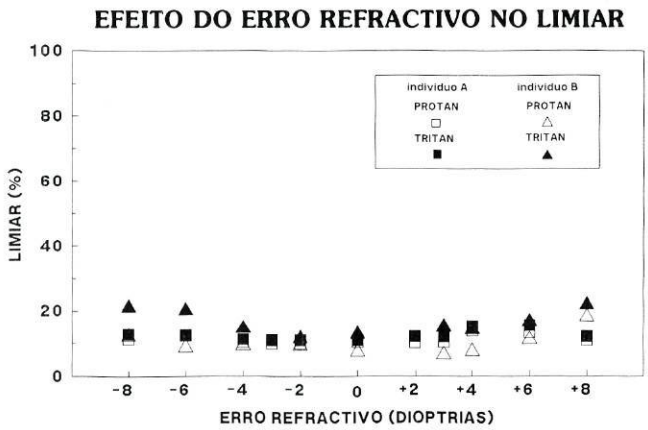


FIGURA 5-3 — Efeito do erro refractivo nos limiares de dois observadores normais (eixo tritan). O desvio da ametropia foi conseguido com a interposição de lentes numa armação de prova de modo a simular ametropias desde -8 até +8 dioptrias. O observador A era um indivíduo de 60 anos com uma miopia de -1.74 dioptrias e poder de acomodação inferior a 0.5 dioptria sem efeito. No observador B, um indivíduo jovem, foi feita a paralização da acomodação com ciclopentolato. O efeito do erro refractivo é desprezível mesmo nos extremos da ametropia considerada.

no limiar mesmo nos extremos da ametropia. O indivíduo testado possuia uma miopia de — 1.75, sem astigmatismo e, por consequência, o plano do monitor estava em foco na retina sem correcção adicional (rectângulos na figura). O segundo indivíduo, foi testado após paralização da acomodação com ciclopentolato (triângulos na figura). Verifica-se, novamente, que o limiar não é afectado. Os resultados não surpreendem e podiam ser antecipados com base no conhecimento das dimensões da abertura (5cm) e na distância de observação (45 cm).

Efeito do nível de luminância

EFEITO DA LUMINÂNCIA NO LIMIAR

EIXO TRITAN

	INDIVÍDUO A	INDIVÍDUO B	INDIVÍDUO C	INDIVÍDUO D
PUPILA DILATADA (8 mm)	13.1	18.5	7.9	10.5
FILTRO DE 0.6 LOG	14.2	18.5	11.3	15.4
FILTRO DE 1.2 LOG	14.0	18.5	17.4	19.0
PUPILA NORMAL (5 mm)	12.5	15.5	8.4	11.3

QUADRO 5-1 — Efeito do nível de iluminação no limiar (eixo tritan). Valores dos limiares encontrados em quatro observadores normais nas condições especificadas na coluna da esquerda. Por pupila normal entendeu-se uma pupila com um diâmetro de cerca de 5mm. Pupila dilatada refere-se a uma pupila em midriase máxima. Os filtros utilizados foram filtros neutros com atenuação de densidade de 0,6 e 1,2 unidades logaritimicas.

EFEITO DO DIÂMETRO PUPILAR NO LIMIAR

EIXO TRITAN

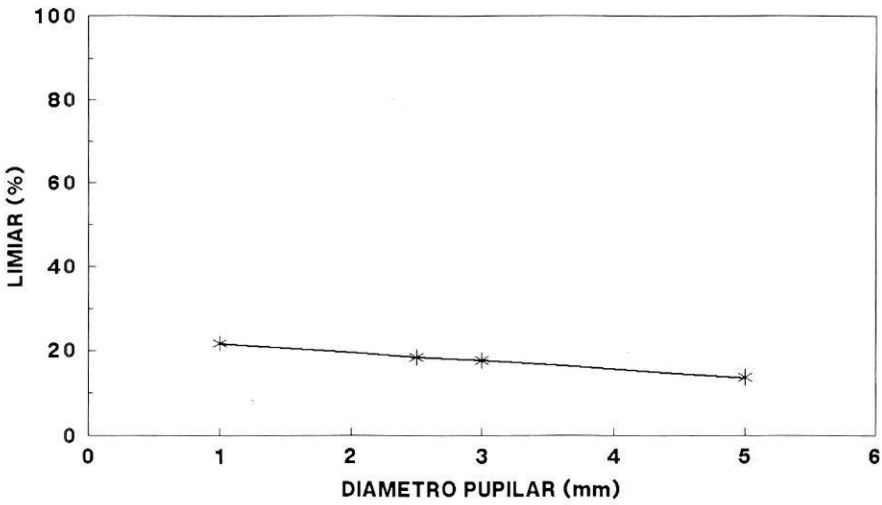


FIGURA 5-4 — Efeito do diâmetro pupilar (eixo tritan). O gráfico mostra a variação do limiar em função do diâmetro da pupila num indivíduo normal. O diâmetro da pupila, quando o observador fixa o écran, é habitualmente de cerca de 5mm. De notar que, mesmo com uma pupila punctiforme, o limiar não ultrapassa os 24%.

A determinação da sensibilidade ao contraste cromático foi efetuada após dilatação pupilar com tropicamida com e sem a interposição de filtros neutros com atenuação de densidade de 0.6 e 1.2 unidades logaritmicas. Os resultados mostram-se no quadro 5-1. A diminuição da luminância na retina afecta os limiares no indivíduos A (26 anos), e em menor escala o indivíduo B (32). Os indivíduos C (60 anos) e D (36) revelam uma perda mais acentuada, e apontam para uma relação inversa entre a luminância e a sensibilidade. Embora variável de indivíduo para indivíduo, uma variação na luminância de cerca de 10 vezes leva a um aumento para o dobro do limiar. O diâmetro pupilar tem um efeito negligenciável nos resultados.

Noutra experiência, determinamos a sensibilidade (indivíduo C) durante e após a instilação de pilocarpina a 0.25% e 1%. A figura 3 mostra o efeito do diâmetro pupilar no limiar. O diâmetro pupilar habitual quando o observador está em frente do monitor é de 5 mm. Com a redução do diâmetro da pupila o limiar aumenta, o que aliás está de acordo com os dados do quadro 5-2. De notar que, mesmo com a pupila punctiforme, o limiar é ainda inferior ao limite superior do normal.

Efeito dos desvios da isoluminância

A determinação do limiar, no nosso teste, é efectuada utilizando cores isoluminantes, mas uma vez que o cálculo das cores depende dos resultados da fotometria por «flicker heterocromático», que é uma técnica subjectiva, investigamos o efeito dos desvios à situação de isoluminância, modificando deliberadamente o brilho relativo das cores. Isto foi conseguido de duas maneiras: 3 indivíduos normais cometeram erros, propositadamente, no teste do «flicker heterocromático» (ver métodos), o que destruía a isoluminância; modificação da «look-up table» no software; por último, o contraste foi determinado com o mesmo estímulo (o anel) mas usando uma «palette» de luminância, isto é, determinou-se a sensibilidade ao contraste acromático.

EFEITO DAS ALTERAÇÕES DA ISOLUMINÂNCIA

EIXO TRITAN

	INDIVÍDUO A	INDIVÍDUO B	INDIVÍDUO C
ISOLUMINÂNCIA	14.0	10.9	13.4
FLICKER INAPROPIADO	13.1	12.2	11.1
ALT. DA PALETTE AZUL	9.5	4.5	7.2
ALT. DA PALETTE VERDE	9.8	8.8	8.6
CONTRASTE ACROMÁTICO	2.6	2.3	3.3

QUADRO 5-2 — Efeito dos desvios da isoluminância. Os valores indicados são os limiares encontrados em três observadores normais quando se introduziram, propositadamente, diferenças na luminância entre a imagem e o «background». A sensibilidade ao contraste aumenta quando há contaminação por componentes de «luz», uma vez que o sistema visual é mais sensível a diferenças de luz do que a diferenças cromáticas. No entanto, o limiar obtido com o «falso teste de flicker», a única das simulações que pode acontecer na prática, é semelhante ao obtido em condições de isoluminância.

Os resultados obtidos mostram-se no quadro 5-2. Os erros cometidos no «flicker» foram susbstancialmente superiores aos erros eventuais da maioria dos observadores, que apresentaram um desvio padrão de cerca de 2%. Mesmo assim, o limiar só é ligeiramente afectado.

A modificação da «look-up table» ou a introdução de componentes de luminância levam a uma redução acentuada do limiar.

Conclui-se, em consequência, que os desvios da isoluminância que podem acontecer na prática, causam apenas ligeiras reduções no limiar e não podem explicar as diferenças encontradas entre os grupos de testemunha e de doentes.

Sensibilidade em função da excentricidade

O limiar aumenta progressivamente com a excentricidade, como seria de esperar (figura 5-4). Os valores para a fixação central foram obtidos com barras (ver ref 15) e não são, pois, estritamente comparáveis. As alterações no limiar não são acentuadas, pelo que é pouco provável que pequenos movimentos da cabeça afectem os resultados.

EFEITO DA EXCENTRICIDADE NO LIMIAR

EIXO TRITAN

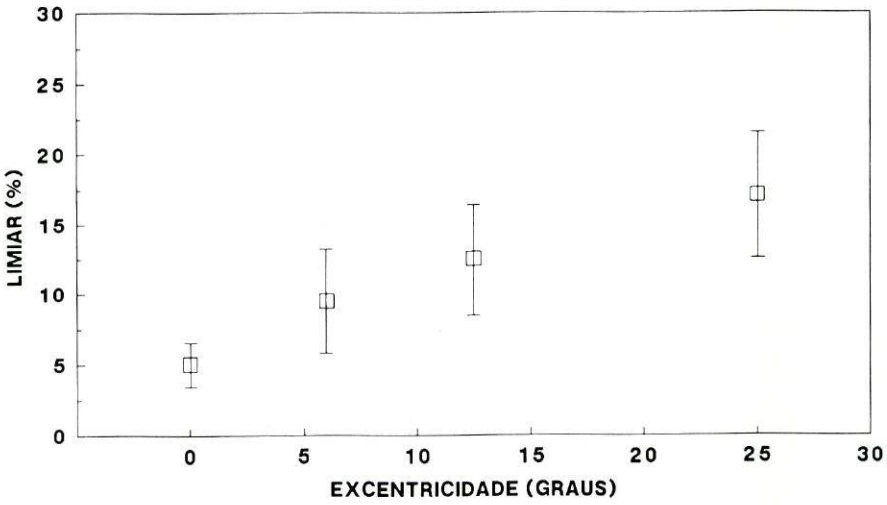


FIGURA 5-5 — Sensibilidade em função da excentricidade (eixo tritan). As linhas verticais indicam 1 desvio-padrão da média obtida em 4 observadores normais. Conforme o esperado, o limiar aumenta quando o estímulo é apresentado em regiões mais periféricas. A perda de sensibilidade é, no entanto, pouco acentuada. A determinação do limiar na retina central foi efectuada usando barras de baixa frequência espacial como estímulo, não sendo por conseguinte, directamente comparável com a sensibilidade medida nas posições excêntricas.

RESULTADOS NOS INDIVÍDUOS NORMAIS

Variação do limiar com a idade

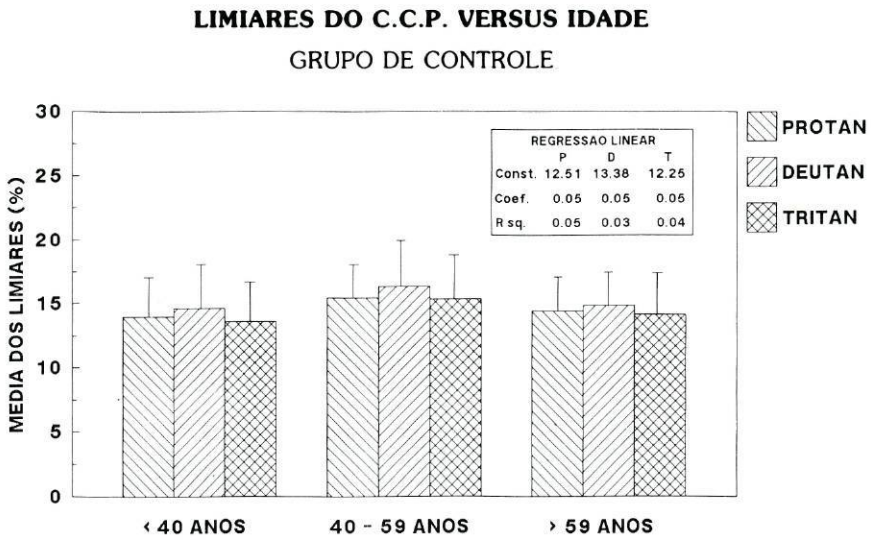


FIGURA 5-6 — Média dos limiares de sensibilidade ao contraste cromático, nos três eixos de confusão para observadores tricromatas, em indivíduos normais, em função de três grupos etários (< 40 anos, 40-59, e > 59 anos). As linhas verticais indicam 1 desvio-padrão acima da média. A análise por regressão linear foi efectuada para cada um dos eixos de confusão. Limiar = coeficiente × idade em anos + constante. Em qualquer dos três eixos o coeficiente de correlação (Pearson) é diminuto e está indicado no rectângulo inserido no canto superior direito.

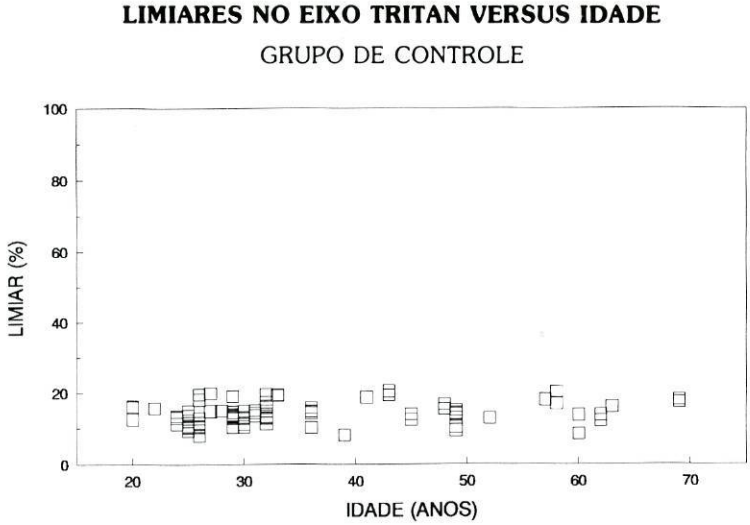


FIGURA 5-7 — A figura mostra, com mais pormenor, os limiares obtidos no eixo tritan nos indivíduos normais (n = 84) em função da idade. Verifica-se, novamente, que não há correlação entre o limiar e a idade.

LIMITES SUPERIORES DO NORMAL CORRESPONDENTES A VÁRIOS CRITÉRIOS

CRITÉRIO (Média + ? DPs)	PROTAN	DEUTAN	TRITAN
IDADE < 40 ANOS			
2	19,16	19,96	18,86
2,5	20,55	21,34	20.25
3	21,94,	22,73	21,63
3,3	22,77	23,56	22,46
3,4	23,04	23,84	22,74
3,5	23,22	24,11	23,02
4	24,71	25,50	24,40
5	27,48	28,27	27,17
IDADE ENTRE 40-59 ANOS			
2	21,04	20,87	20,23
2,5	22,43	22,26	21,62
3	23,81,	23,64	23,00
3,3	24,64	24,48	23,83
3,4	24,92	24,75	24,11
3,5	25,20	25,03	24,39
4	26,58	26,42	25,77
5	29,35	29,19	28,55
IDADE > 59 ANOS			
2	19,96	20,37	19,68
2,5	21,35	21,76	21,07
3	22,74,	23,15	22,45
3,3	23,57	23,98	23,29
3,4	23,84	24,25	23,56
3,5	24,12	24,53	23,84
4	25,51	25,92	25,23
5	28,28	28,69	28,00

QUADRO 5-3 — Limites superiores do normal para os limiares nos três eixos de confusão, em função do grupo etário. A distribuição dos resultados é, aproximadamente, Gaussiana (figura 5-8), razão pela qual é possível calcular os limites superiores para os percentis 95, 99,7 e 99,99.

A variação do limiar do contraste cromático com a idade, nos eixos protan, deutan e tritan mostra-se na figura 5-6.

Há uma ligeira, mas estatisticamente insignificativa «regressão» do limiar com a idade. O mesmo facto se pode verificar com mais clareza, para o eixo tritan, na figura 5-7. Resultados semelhantes tinham já sido encontrados para a sensibilidade ao contraste central [13, 14, 92, 176]. Com base nestes resultados, é possível estabelecer limites superiores do normal para diferentes grupos etários. Além disso, e uma vez que a distribuição é aproximadamente Gaussiana, (figura 5-8) é possível calcular os limites superiores para os percentis 95, 99,7 e 99,9 (quadro 5-3).

Os resultados nos eixos protan e tritan foram obtidos depois da exclusão de 8 doentes do sexo masculino, com valores muitos elevados no eixo protan, o que supostamente indicava um defeito cromático congénito. Os defeitos congénitos no eixo tritan são extremamente raros e podem, neste contexto, ser ignorados [148].

DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS LIMIARES NO EIXO TRITAN

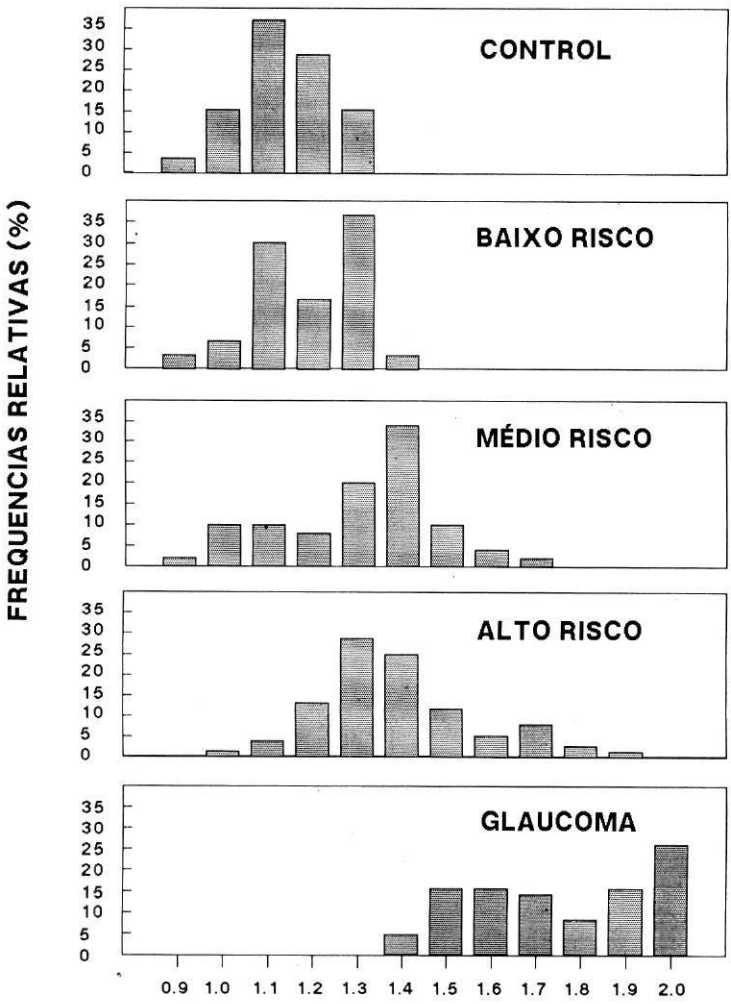


FIGURA 5-8 — Resultados encontrados, no eixo tritan, em todos os olhos de todos os grupos: controle, baixo risco, médio risco, alto risco e glaucoma. O aumento progressivo no valor dos limiares, em função da severidade da doença, é evidente. Note-se a dispersão ds resultados no grupo com glaucoma, com alguns olhos a revelar limiares de 100%.

Glaucoma

Os resultados encontrados em 84 olhos com glaucoma mostram-se na figura 5-8 (eixo tritan). Note-se que os resultados estão expressos em unidades logaritmicas. A dispersão dos resultados é considerável mas não há sobreposição de nenhum doente com o grupo de controle. Muitos dos doentes

apresentavam um limiar próximo dos 100%. O nosso equipamento não foi desenhado para medir limiares tão elevados e é possível que para estes doentes haja um componente de luminância. A razão para limiares tão elevados é óbvia: por definição, os doentes com glaucoma têm uma perda no limiar absoluto de discriminação a incrementos de luminância em, pelo menos, uma parte da região em que se mede o contraste cromático, o qual, por sua vez, obriga a um juízo mais difícil do que o requerido na perimetria. Acresce que, se a abertura do anel se situar numa zona perfeitamente normal da retina, e a sensibilidade ao contraste se encontrar diminuída nos outros quadrantes, o doente vê duas ou mais aberturas no anel e não será capaz de responder correctamente.

Não há correlação entre a idade e o limiar encontrado nos doentes com glaucoma (resultados não descritos).

Hipertensão ocular

Os doentes com hipertensão ocular foram classificados em três grupos, em função do risco relativo de conversão, consoante foi descrito em métodos. 77 olhos foram classificados como de alto risco, 50 de médio risco e 30 de baixo risco.

SENSIBILIDADE AO CONTRASTE CROMÁTICO PERIFÉRICO

	IDADE	PROTAN	DEUTAN	TRITAN
CONTROLE				
N.º	84	84	84	84
Média	36	14,29	14,99	13,90
D. P.	12	2,78	3,36	3,02
Máximo	69	21,60	23,81	20,40
BAIXO RISCO				
N.º	30	28	24	30
Média	48	17,76	18,74	16,34
D. P.	11	3,74	3,15	4,24
p *		NS	< 0,01	NS
MÉDIO RISCO				
N.º	50	47	36	50
Média	57	21,05	21,19	21,59
D. P.	11	6,96	7,18	8,25
p *		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ALTO RISCO				
N.º	77	73	69	77
Média	59	24,56	26,07	27,22
D. P.	11	9,94	11,66	12,85
p *		< 0.001	< 0,001	< 0,001
GLAUCOMA				
N.º	84	56	54	84
Média	62	59,88	61,72	62,49
D. P.	14	30,22	29,69	26,34
Mínimo		22,30	17,40	26,01
p *		< 0,001	< 0,001	< 0,001

* : t-teste entre o grupo de controle e cada grupo de doentes: o valor de p representa a probabilidade da diferença obtida ser devida ao acaso.
NS: não significativo; D.P.: desvio-padrão.

QUADRO 5-4 — Sumário dos resultados obtidos nos três eixos de confusão para observadores tricromatas, em todos os grupos de doentes e no grupo de controle. O estudo estatístico foi efectuado com o teste t de Student. Alguns dos doentes foram examinados apenas no eixo tritan. Note-se o aumento progressivo na média dos limiares, nos três eixos, desde o grupo de controle até ao grupo com glaucoma.

Os resultados encontrados nos doentes com HO podem ser apreciados na figura 5-8. Enquanto que os doentes com hipertensão de baixo risco e de médio risco apresentaram limiares, quase sempre, na área dos limiares do grupo de controle, 50% dos doentes com hipertensão de alto risco apresentavam valores superiores a 3 d.p. acima da média do grupo de control. Verifica-se que a distribuição dos doentes de alto risco é claramente bimodal.

Parece haver duas sub-populações, uma das quais apresentando valores dentro do normal. A comparação entre o grupo de controle e os diferentes grupos de doentes é sumarizada no quadro 5-3.

Tritan: Protan Ratio

A elevação, isolada, do limiar no eixo tritan ocorre precocemente em muitas situações clínicas adquiridas, e portanto, o ratio tritan: protan pode ter interesse em ser usado como um índice da doença. A figura 5-9 mostra os resultados desta análise nos quatro grupos de doentes e no grupo de controle. Há um aumento ligeiro dos «ratios» nos doentes com glaucoma comparados com os dos outros grupos, embora não tão acentuado como quando se mede a sensibilidade ao contraste cromático com a fixação central [92].

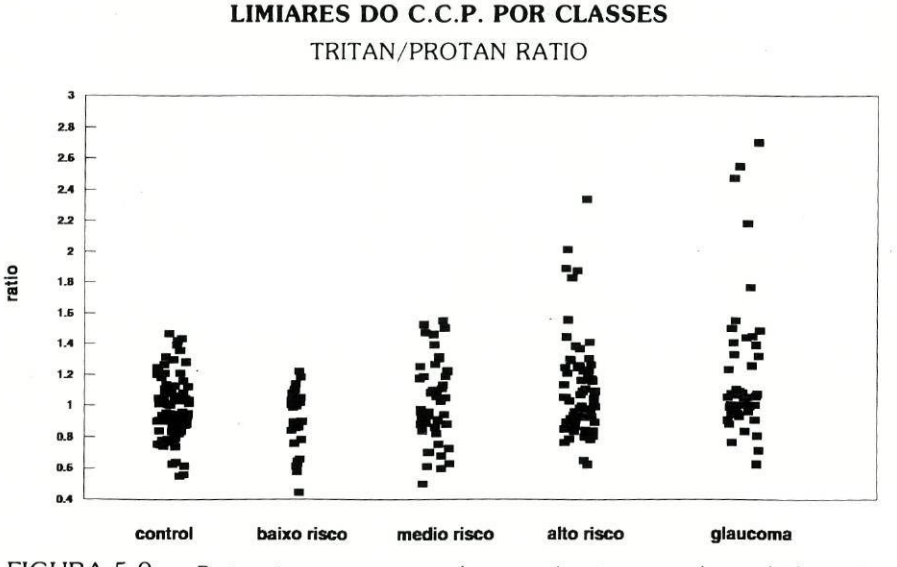


FIGURA 5-9 — «Ratio» tritan: protan para cada grupo. A razão entre o limiar obtido no eixo tritan e o obtido no eixo protan, foi efectuada após a exclusão dos indivíduos com limiares aumentados nos eixos protan e deutan, nos quais se presumiu haver um defeito congénito da visão cromática. Somente alguns doentes com glaucoma ou com hipertensão de alto risco revelaram um índice superior ao do grupo de controle. O atingimento selectivo da visão cromática no eixo tritan na periferia da retina parece não assumir as mesmas proporções do que na retina central (ver texto).

Análise combinada dos resultados

Alguns dos doentes com glaucoma ou hipertensão ocular têm uma perda generalizada de visão cromática nos três eixos. Importa, pois, saber se o facto de se limitar o teste à determinação da sensibilidade ao contraste cromático no

eixo tritan, pode de algum modo, sonegar alguma informação relevante para o diagnóstico. A média dos valores obtidos no grupo de controle para os eixos protan, deutan e tritan, foi calculada (após a exclusão dos indivíduos com presumíveis defeitos congénitos) e cada resultado individual expresso como fracção do valor da média. A média destes valores normalizados reduz a inter-variabilidade individual. Os resultados dos doentes (média dos limiares nos eixos protan, deutan e tritan) foram então divididos pela média dos valores normalizados (do grupo de controle) e analisados após transformação logaritmica.

Uma vez que parte dos doentes não foi analisada nos três eixos, a base de dados ficou consideravelmente diminuída. Os resultados são apresentados na figura 5-10. Pode-se apreciar que há uma sobreposição quase perfeita entre os resultados obtidos com a média dos limiares nos três eixos e os limiares obtidos somente no eixo tritan (figura 5-8 comparada com a figura 5-10).

DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS LIMIARES NORMALIZADOS

(MÉDIA DE PROTON, DEUTAN E TRITAN)

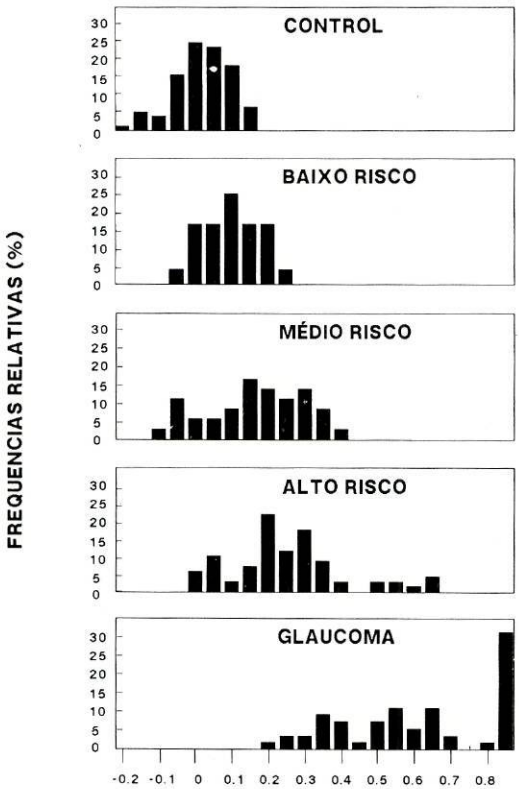


FIGURA 5-10 — Distribuição das frequências da média normalizada obtida nos três eixos. A média dos limiares (a) obtidos nos três eixos em cada indivíduo normal foi calculada. A média destes valores (b)serviu de denominador para a razão das médias dos três eixos obtidos em cada indivíduo dos 5 grupos (c). O gráfico foi construído após transformação logaritmica da razão c/b para cada indivíduo. Deste modo, a informação sobre os três eixos é retida, e a comparação entre os grupos facilitada. No entanto, verifica-se que não há diferença considerável entre a análise do «ratio» e análise limitada ao eixo tritan (Compare-se com a figura 5-8).

5.4 Discussão

A medição da sensibilidade ao contraste cromático isoluminante ao longo das linhas de confusão constitui um teste extremamente sensível da função visual [1, 98]. Não deve ser confundido com outras técnicas perimétricas que usam objectos coloridos como estímulo [100, 103]. Estes, medem a sensibilidade a incrementos de luminância em determinadas bandas de comprimento de onda, e quando muito, relacionam-se com os mecanismos «Pi» de Stiles [209, 210].

Apesar do método ter sido introduzido por MacAdam na década de quarenta [141], a aplicação clínica do contraste cromático teve que esperar pelo desenvolvimento da tecnologia dos televisores e só agora começa a provar o seu valor.

Neste trabalho, utilizamos uma técnica modificada do sistema desenvolvido no nosso laboratório, para determinar a sensibilidade ao contraste cromático na periferia da retina, o que até à data não tinha sido investigado. Uma característica original do teste descrito é que, embora o estado funcional duma região particular do campo visual seja investigado, o local onde a perda de sensibilidade ocorre não é especificado.

Obviamente que, os resultados dependem do grau de disfunção de regiões localizadas da retina, mas várias zonas da retina com a mesma excentricidade são estudadas em simultâneo, e o resultado final «ignora» o locus ou os loci precisos de perda de sensibilidade. É exactamente por essa razão que o tempo de determinação dum limiar é tão reduzido. Acresce que, ao estudar a zona da retina onde o processo glaucomatoso supostamente se inícia, a sensibilidade e a especificidade do teste são grandemente aumentadas em relação aos testes que examinam a função visual na fóvea, nomeadamente os testes de medição da sensibilidade ao contraste central cromático ou acromático.

Consequências epidemiológicas

O teste descrito permite uma discriminação completa entre doentes com glaucoma e indivíduos normais com um nível muito elevado de confiança. O número de doentes examinados é suficientemente elevado para que seja possível fazer algumas extrapolações sobre a sensibilidade e a especificidade duma aplicação do teste em larga escala. Naturalmente que temos presente que há diversas patologias, para além da HO e do glaucoma, que afectam a sensibilidade ao contraste cromático central e que, muito provavelmente afectarão a sensibilidade na periferia. A discussão que se segue, todavia, ignora esses indivíduos. Para o efeito, a prevalência do glaucoma foi por nós considerada como sendo de 1%, e a prevalência da hipertensão ocular de 10%, de acordo com os dados provenientes de vários rastreios [21, 30, 205, 211]. Consideramos que a taxa de conversão de hipertensão para o glaucoma deve rondar os 4.3%, valor obtido também pela média das taxas de conversão encontradas em vários rastreios, [20, 90, 123, 135, 157, 167, 225], em que o tempo médio de follow-up foi de 8 anos.

Na nossa amostra, os doentes com hipertensão ocular foram classificados em três classes (ver métodos). A taxa de conversão dos doentes do grupo de alto risco, num período de 5 anos, é de 100%, para os de médio risco é de 42% e para os doentes de baixo risco é de 2% [233]. Considerando a taxa de conversão total (4.3%) e as taxas de conversão de cada grupo de hipertensão, é possível calcular a percentagem relativa de elementos de cada grupo de

NÚMERO DE OLHOS COM RESULTADOS ANORMAIS EM FUNÇÃO DE DIFERENTES NÍVEIS DE DISCRIMINAÇÃO

MÉDIA +	LIMIAR	NORMAIS (890000)	GLAUCOMA (10000)	A. RISCO (5000)	M. RISCO (15000)	B. RISCO (80000)
2 dp	20	42482	10000	3450	9300	18400
2,5	21.5	11195	10000	3000	7200	4800
3	23	2409	10000	2500	6600	2400
3,3	23,9	861	10000	2300	4800	2400
3,4	24,2	562	10000	2250	4200	0
3,5	24,5	434	9900	2200	4200	0
4	26,1	56	9700	1950	2400	0
5	29,1	0	9500	1250	1200	0

Os números entre parêntesis representam o número de indivíduos em cada classe, considerando uma população de 1.000.000 indivíduos com idade superior a 40 anos.

QUADRO 5-5 — Número de indivíduos anormais em função de diferentes níveis de discriminação. Os valores de desvio-padrão foram obtidos duma tábua de distribuição normal. Os números de indivíduos em cada grupo foram extrapolados com base nas prevalências conhecidas do glaucoma e hipertensão ocular, frequência relativa dos três grupos de risco, e nos nossos próprios resultados. Assim, foram feitas as seguintes assumpções: Prevalência do glaucoma — 1%; prevalência da H0 — 10%; taxa de conversão da H0 para o glaucoma — 4,3%. Os cálculos baseiam-se numa população de 1 000 000 de indivíduos com mais de 40 anos.

hipertensos na população geral. A proporção alto: médio: baixo é, pois, na população geral de 5: 15: 80.

Se admitirmos uma população de 1.000.000 de indivíduos (acima dos 40 anos) a ser rastreada, 10.000 deverão apresentar glaucoma e 100.000 hipertensão ocular. Assim, a percentagem relativa de indivíduos normais, glaucomatosos, alto risco, médio risco e baixo risco, deverá ser de 89%, 1%, 0,5%, 1.5% e 8% respectivamente. Os números correspondentes a estas percentagens estão, para a população considerada, indicados junto aos títulos das colunas no quadro 5-6.

Neste quadro, mostra-se o número de indivíduos com limiares (eixo tritan) superiores a um determinado nível: média mais 2 × d.p., média mais 3 × d.p. etc.. O número de indivíduos normais que se poderão situar acima do valor de d.p. indicado foi obtido de uma tábua de probabilidades de distribuição normal [106]. Os números relativos a cada grupo de doentes foram extrapolados a partir dos nossos resultados. Por exemplo, se considerarmos 2 x d.p. (intervalo de confiança de 95%) mais a média, como limite superior do normal, 5% de todos os olhos normais (890.000 x 5 / 100), seriam diagnosticados como anormais.

Com o mesmo critério, todos os olhos com glaucoma seriam detectados. 3450 (69%) olhos com hipertensão de alto risco, 9300 olhos (62%) de médio risco e 18.400 (23%) olhos de baixo risco seriam também diagnosticados como anormais. Este conjunto de resultados teria o mérito de todos os olhos com

glaucoma serem detectados com facilidade, mas o inconveniente de obrigar muitos doentes com H0 de baixo risco a submeterem-se a exame médico e à perimetria: a percentagem de casos detectados neste grupo seria muito pequena.

Por conseguinte, este critério não é o mais adequado. Contudo, se optarmos por considerar 3,4 × d.p. acima da média, como limite superior do normal, todos os doentes com glaucoma seriam também diagnosticados e nenhum dos doentes com hipertensão de baixo risco seria considerado como anormal enquanto que 2.250 e 4.200 olhos de alto risco e médio risco, respectivamente seriam detectados. Segundo o mesmo critério, haveria apenas 562 falsos positivos.

O quadro 5-5 mostra como variam os resultados em função dos critérios de anormalidade a adoptar.

As consequências para o nosso hospital podem ser apreciadas. Cerca de 6.000 primeiras consultas são observadas por ano por suspeita de glaucoma. 600 apresentam um defeito campimétrico e cerca de 1.080 possuem uma hipertensão de risco moderado ou alto. Actualmente, todos estes doentes requerem exames campimétricos repetidos e consultas de avaliação frequentes. Se um simples teste de visão cromática pudesse substituir o procedimento actual, a redução dos custos e no tempo perdido pelo pessoal clínico seria considerável.

Segundo os cálculos descritos acima, e considerando 3,4 × d.p. acima da média como valor limite, todos os doentes com glaucoma e 387 doentes com hipertensão, dos grupos de alto risco e médio risco, seriam diagnosticados, sem nenhum falso-positivo. Ou seja, os doentes identificados seriam praticamente todos aqueles que têm uma probalidade elevada de possuir lesões retinianas e, por isso, requerem cuidados médicos adicionais.

Até que um estudo longitudinal de tempo suficiente seja conduzido, não é possível afirmar que os doentes com hipertensão ocular que apresentaram limiares aumentados têm maior lesão retiniana do que aqueles que revelaram ter limiares dentro dos limites do normal. No entanto, tendo em conta a correlação (Quadro 5-6) entre os resultados agora apresentados e os resultados obtidos com o electro-retinograma (que se relaciona directamente com a integridade das células ganglionares), tal associação é, pelo menos, altamente provável.

CORRELAÇÃO ENTRE A S.C.C.P. E O E.R.G.P.

	S.C.C.P. NORMAL	S.C.C.P. ANORMAL	
E.R.G.P. NORMAL	32	5	37
E.R.G.P. ANORMAL	4	23	27
	36	28	64

FISHER EXACT TEST = 6,8 × 10 E-9

QUADRO 5-6 — Correlação entre a sensibilidade ao contraste cromático na periferia e o electroretinograma pattern. A análise estatística, pelo teste de probabilidade exacta de Fisher, indica que a probabilidade da ocorrência simultânea de «testes normais» ou «testes anormais» ser devida ao acaso é extremamente pequena ($p = 6{,}8 \times 10^{-9}$).

Este trabalho, todavia, não permite tirar conclusões em dois aspectos importantes. Por um lado, não é possível saber qual a discriminação numa população ao acaso constituida por indivíduos afectados por outras doenças oculares ou sistémicas, e por outro lado, a nossa amostra, formada por doentes colaborantes, treinados neste tipo de testes e fortemente motivados, não pode ser considerada representativa da população em geral.

O presente trabalho precisa de ser suplementado com um estudo clínico randomizado e com amostras maiores. Contudo, o teste de medição da sensibilidade ao contraste cromático na retina perifírica parece ser superior à perimetria nos seguintes aspectos: o preço do equipamento é inferior; o tempo de exame é muito mais curto; é mais fácil de ser administrado e pode ser administrado por pessoas relativamente indiferenciadas; a lesão «glaucomatosa» poder ser diagnosticada, com confiança, numa fase mais precoce da história da doença e o resultado do teste é apresentado por um simples número, não havendo necessidade de analisar um complexo conjunto de dados.

Por estas razões, e em conclusão, pensámos ter encontrado um teste, cuja aplicação potencial em programas de rastreio é viável em termos de custos, e com maior capacidade de detecção da lesão glaucomatosa dum grau menor do que aquele que produz o mínimo defeito campimétrico capaz de ser detectado pelos perimetros computorizados mais modernos.

CAPÍTULO 6
DISCUSSÃO GERAL

6.1 Mecanismos de lesão glaucomatosa

Evidência acumulada nos últimos anos sugere que poderá haver 2 mecanismos de lesão glaucomatosa: uma forma difusa caracterizada por uma depressão generalizada do campo visual e uma forma localizada caracterizada pelo aparecimento de escotomas peri-centrais. Foi proposto que, no primeiro tipo, a lesão glaucomatosa é dependente da pressão enquanto que no segundo tipo outros factores, sugestivos de doenças vasculares, poderiam estar envolvidos [77].

Para além das diferenças nos campos visuais foram descritos diferentes tipos de lesão ao nível da cabeça do nervo óptico [49], e diferentes níveis de incidência de hemorragias papilares [86]. Evidência adicional de dois subgrupos de doentes, independentemente da classificação tradicional de glaucoma de alta ou baixa tensão, provém de estudos em que se correlacionaram vários parâmetros bioquímicos, hematológicos e hemorreológicos com os índices da campimetria e medição do fluxo sanguíneo capilar [202].

O conceito de duas formas de glaucoma tem, não só importância do ponto de vista patofisiológico como também pode ter importantes implicações terapêuticas. Foi sugerido, por exemplo, que no tipo difuso de lesão glaucomatosa a perda visual é dependente da tensão ocular, enquanto que no tipo localizado de lesão a perda é independente da tensão ocular [77].

Os nossos resultados com a medição da sensibilidade central cromática, mostrando a existência de dois grupos, com e sem discromatopsia, suportam a hipótese de dois tipos de glaucoma.

Mas, mais relevante, é o facto dos testes na retina periférica identificarem todos os doentes com glaucoma, independentemente do valor tensional ou da qualidade de visão cromática na retina central. No que concerne à dicotomia difuso/local o teste da S.C.C. na periferia é também, compreensivelmente, superior à perimetria: nesta a identificação de pequenos escotomas é condicionada pelo espaço entre os estímulos (geralmente 6 graus) [122] e a identificação da perda difusa de campo é limitada pelas várias condições, para além do glaucoma, que a podem causar; na S.C.C. periférico, a estratégia è a da procura dum defeito difuso numa área particular da retina — um compromisso entre as duas posições que, como se demonstrou, conduz a níveis de especificidade e de sensibilidade superiores aos conseguidos pela perimetria.

6.2 O atingimento precoce do «canal azul-amarelo»

O facto da discromatopsia no glaucoma afectar predominantemente a percepção das cores no eixo azul-amarelo, embora desde há muito reconhecido por diversos autores e confirmado no nosso trabalho, não tem tido explicação satisfatória. Se aceitarmos, conforme defende Quingley [184] com base em estudos morfométricos, que o canal visual cromático (entendendo-se por canal visual o conjunto célula ganglionar, unidades retinianas que constituem o seu «input», axónio, e neurónio genicular com a sua projecção cortical) constituído por fibras tipo X, estão na segunda linha de lesão glaucomatosa, logo a seguir às fibras de maior diâmetro que são as mais afectadas, teríamos encontrado explicação para o achado precoce da discromatopsia mas continuaríamos sem explicação para o atingimento mais marcado do «canal azul-amarelo». Contudo, o sistema «azul-amarelo» apresenta uma característica anatómica peculiar: o número de «cones azuis» e suas conexões não ultrapassa 10% do total de células ao nível da célula ganglionar [87].

Esta particularidade anatómica, ajuda a responder à questão do atingimento precoce e selectivo do eixo-azul-amarelo: à maior vulnerabilidade das fibras tipo X junta-se a escassez das fibras que subservem o canal azul-amarelo. Porém, outra questão subsiste. Qual a razão pela qual alguns doentes nunca desenvolvem perda de visão cromática? No nosso trabalho demonstrámos que tal só acontece na visão central. Na periferia, conforme se mostrou explicitamente, todos os olhos com glaucoma revelaram ter uma perda acentuada de visão cromática. Uma possível explicação leva-nos a invocar outra característica peculiar do canal azul-amarelo: os «cones azuis» são relativamente pouco sensíveis comparados com os «cones vermelhos» ou os «cones verdes», o que obriga o sistema a empregar uma maior somação temporal e espacial: para que tal seja conseguido os campos receptores aumentam de área. Deste modo, a sensibilidade aumenta mas o poder resolutivo diminui [150]. Admitindo que a sensibilidade é, por este mecanismo compensatório, elevada para níveis normais, o poder resolutivo será grandemente reduzido. Ora, os métodos de medição de visão cromática clássicos bem como o método por nós utilizado na medição da visão central apreciam apenas diferenças na sensibilidade (s. cromática no nosso teste e s. acromática nos outros testes) e por conseguinte, nada detectam. Pelo contrário, a determinação do limiar no método da sensibilidade ao contraste cromático periférico exige a identificação duma abertura num anel colocado a 12.5 graus da fóvea. Testa-se, pois, também o poder resolutivo. A problemática da existência de dois limiares na retina periférica — sensibilidade a incrementos de luz e poder resolutivo — tem sido discutida e é geralmente apontada como uma desvantagem da perimetria, por estar associada à confusão nas respostas e a um aumento da variabilidade dos resultados [155]. Poder-se-ía pensar que existe aqui uma contradição ao invocar a resolução como uma vantagem da SCC. Note-se, no entanto, que a desvantagem na perimetria explica-se com base na natureza do estímulo — um «spot» luminoso — inadequado para excitar convenientemente os campos receptores das células ganglionares. Esta limitação deixa de existir, quando se utilizam estímulos do tipo do que nós utilizamos, conforme se pode inferir dos trabalhos de Frisén centrados no desenvolvimento de novos estímulos para perimetria [81].

Recorde-se que na SCC as cores são isoluminantes pelo que o estímulo é efectivo para o canal cromático.

Julgamos, em consequência, ser possível que as alterações mais precoces do glaucoma afectem o mecanismo ou os mecanismos que permitem a variação do poder resolutivo espacial e temporal das células que subservem o canal «azul-amarelo».

6.3 Atingimento selectivo do sistema magnocelular

A hipótese do glaucoma afectar selectivamente as fibras nervosas de maior calibre foi levantada com base em estudos histológicos da cabeça do nervo óptico que relevaram uma redução mais marcada do número de fibras nervosas de maior calibre em relação às fibras de menor calibre nas fases iniciais do glaucoma. Nas fases mais avançadas do glaucoma, todas as fibras estão atingidas e não é fácil determinar se se mantém o padrão de perda selectiva. Os dados morfológicos provenientes da experimentação animal foram confirmados no homem [185]. O diâmetro das fibras está positivamente correlacionado com as dimensões das células ganglionares no gato e no macaco e o mesmo acontece, provavelmente, no homem [170]. As células de maior diâmetro são classificadas como células Y (as células ganglionares são classificadas, no gato, em X, Y e W segundo um conjunto de características fisiológicas e morfológicas) e apresentam projecção para a camada magnocelular do corpo geniculado lateral.

Estas células são especialmente sensíveis ao movimento e ao contraste e pouco contribuem para a discriminação da forma ou da cor. Por consequência, o atingimento precoce e selectivo das fibras nervosas de maior calibre deverá ter correspondência na disfunção das células tipo Y, e manifestar-se por uma perda de sensibilidade ao contraste e por perda da capacidade de detecção do movimento.

O ERGP tem origem nas células ganglionares tipo P alfa, (segundo a classificação de Perry et al [169]), equivalentes às células tipo Y que subservem o sistema magnocelular. Por sua vez, a detecção ao contraste de estímulos de baixa frequência espacial na retina extra-fóveal é efectuada por células do sistema magnocelular. Os nossos resultados com o ERGP e com a sensibilidade ao contraste acromático, mostrando uma anormalidade clara nas fases iniciais da doença, estão de acordo com os dados provenientes dos estudos morfológicos no que respeita ao envolvimento selectivo e precoce das células tipo Y.

O facto da discromatopsia no eixo azul-amarelo estar presente na fase inicial do glaucoma é mais difícil de compatibilizar com os achados histológicos a favor do atingimento precoce das células tipo Y.

Note-se, porém, que as fibras que «transportam» a informação sobre a cor têm um diâmetro inferior aos das fibras que detectam o movimento, mas superior ao das fibras que subservem o canal de luminância. Quigley [138] descreve, na retina do homem, a atrofia precoce de células ganglionares de dimensões inferiores às maiores,mas superiores ao diâmetro médio da célula ganglionar, concomitante à perda das células de grandes dimensões. As fibras responsáveis pela percepção da cor poderão, portanto, estar incluídas no atingimento selectivo inicial.

A percepção cromática é geralmente considerada como estando na dependência do sistema parvocelular, (células tipo P beta ou X mas importa lembrar que a maior parte dos trabalhos sobre a matéria, referem-se à percepção cromática no eixo vermelho-verde. Na verdade, até à data, não é possível afirmar, com garantia, que a percepção da cor no eixo azul-amarelo é mediada igualmente pelas células que subservem o sistema parvocelular [88].

A possibilidade da percepção da cor no eixo azul-amarelo ser mediada pelo sistema magnocelular não pode, pois, ser excluída. Pelo contrário, experiências preliminares (não descritas) realizadas no nosso laboratório, com

o objectivo de estudar os potenciais evocados corticais em resposta a estímulos cromáticos, sugerem que a percepção da cor no eixo azul-amarelo está ligada à sensação de movimento e ao reconhecimento de pequenas diferenças de contraste, características próprias das células ganglionares tipo Y. Se tal vier a ser confirmado a hipótese do glaucoma afectar selectivamente o sistema Y seria, certamente reforçada.

A demonstração do envolvimento precoce e selectivo das células tipo Y, reveste-se de grande importância para o estudo da função visual nos doentes com glaucoma, na medida em que sugere quais os parâmetros funcionais que devem ser pesquisados e quais os testes que devem ser implementados. Não garante, todavia, que exista uma correspondência exacta entre as alterações morfológicas e o défice funcional que se pretende pôr em evidência. Uma explicação para uma possível dissociação entre as alterações morfológicas e os défices funcionais manifestos nos testes clínicos, prende-se com a «redundância» das células ganglionares, especialmnte na retina central. A atrofia celular é, dentro de certos limites, compensada pela sobreposição das células. A disfunção, tal como é registada pelos métodos electrofisiológicos ou psicofísicos pode reflectir apenas a existência de sistemas com menor sobreposição celular e consequente diminuição da reserva funcional, independentemente de estarem ou não selectivamente afectados [95, 96].

Em suma, embora parte dos nossos resultados, acrescentem evidência de ordem funcional aos dados prevenientes da investigação morfológica no sentido da confirmação do atingimento selectivo das células tipo Y, as perdas funcionais no glaucoma podem também ser parcialmente explicadas com base na variabilidade do padrão de sobreposição das células ganglionares, em particular no que respeita aos resultados encontrados com os métodos de sensibilidade de visão cromática.

6.4 Implicações na atitude terapêutica

A hipótese da T.I.O ser um factor importante na atrofia do nervo óptico na doença glaucomatosa, e de que o controle da T.I.O influencia favoravelmente a evolução da doença é largamente aceite, embora só recentemente tenha havido confirmação científica desse facto [33, 232, 73].

A redução da T.I.O deve ser tentada em todos os casos de glaucoma até que a interrupção da perda funcional seja conseguida. A este respeito, a detecção precoce do glaucoma é especialmente importante uma vez que foi demonstrado que o factor de risco com maior peso na evolução da perda visual nos doentes com glaucoma em tratamento é o grau de perda visual registada na altura em que o tratamento foi instituído [226].

A atitude terapêutica a tomar perante os doentes com hipertensão ocular já não é tão linear. Apesar de muitos oftalmologistas advogarem o tratamento de todos os doentes com hipertensão ocular, tal atitude não só não é fácil de pôr em prática como também apresenta custos incompatíveis, (ver cap. 1). Os nossos resultados com qualquer das técnicas utilizadas, todavia, mostram que é possível pôr em evidência um défice funcional numa proporção «conveniente» de doentes com H0. Nestes, a indicação para tratamento é clara e pode ser determinante no prognóstico final da doença, se a H0 vier a evoluir para o glaucoma. Além disso, os nossos resultados obtidos com o ERGP, sugerem que

é possível monitorizar o efeito do tratamento anti-hipertensivo ainda na fase de H0. Certamente que o efeito do tratamento também pode ser avaliado pela medição da T.I.O., mas as técnicas descritas, traduzindo uma lesão ocular sub-clínica, estão mais directamente relacionadas com o distúrbio primário e, eventualmente, podem servir de indicadores para outras formas de tratamento. Na verdade, o tratamento do glaucoma confina-se ao controle da hipertensão, apesar do reconhecimento de que outros factores podem estar implicados, em parte porque a T.I.O. é o único parâmetro que pode ser monitorizado: o médico trata o único factor que pode medir e sobre o qual pode, felizmente, actuar! Os métodos electrofisiológicos e psicofísicos poderão, assim, vir a ter um papel importante na avaliação de novos meios de tratamento que, porventura, venham a surgir no futuro.

Finalmente, não pode deixar de ser realçado que o conjunto do trabalho poderá conduzir a uma mudança de atitude perante a doença: o que tem sido até à data considerado como um processo irreversível pode, de facto, ser um processo curável, não meramente em termos de perda visual, mas no que se refere à propria função das células ganglionares.

6.5 Implicações na definição de hipertensão e glaucoma

A designação hipertensão ocular descreve os indivíduos com tensão intra-ocular elevada, ângulos abertos, discos ópticos de aspecto normal, e campos visuais sem alterações. Implícito nesta designação, está a noção de ausência de lesão retiniana ou do nervo óptico.

No entanto, tendo em consideração as alterações no electro-retinograma, bem como nos vários testes psicofísicos que foram objecto de investigação neste e noutros trabalhos, num número considerável de doentes com H0, não parece adequado continuar a associar a hipertensão ocular com ausência de lesão. Em rigor, a designação de hipertensão ocular só é aplicável a indivíduos sem qualquer manifestação de lesão do sistema visual. A confirmação de ausência de lesão é, contudo, muito difícil e certamente muito mais complexa do que vulgarmente se admite, já que exige o exame da função visual por outras técnicas não tradicionais na prática oftalmológica.

Foi neste contexto que Drance propôs a troca da designação de hipertensão ocular pela designação de «suspeito de glaucoma» [60]. Sendo certo que todos os hipertensos oculares são, apenas por essa razão, suspeitos de glaucoma, a verdade é que tal opção não pode deixar de ser considerada como reducionista: cerca de 1/3 de todos os doentes com glaucoma não apresentam T.I.O. elevada, logo nunca passariam pela qualidade de «suspeitos de glaucoma».

Recentemente, o conceito dum «complexo do glaucoma crónico de ângulo aberto» englobando dois componentes, a hipertensão ocular e o glaucoma crónico simples, foi proposto com base na suposição de que a hipertensão ocular e o glaucoma só diferem entre si no efeito da T.I.O., isolada ou concomitantemente, sobre o nervo óptico. Ressalvando esta diferença, ambas as condições representariam um «continuum» da mesma entidade. O elemento comum do «complexo» seria a depressão generalizada do campo visual, que está universalmente presente, e que atinge de igual modo a visão central, cuja função, porém, perdura por mais tempo devido à maior reserva

funcional deste região da retina. Embora este conceito tenha quanto a nós o mérito de enfatizar a perda generalizada de sensibilidade em detrimento dos defeitos localizados como característica da doença, e por conseguinte, permitir o diagnóstico numa fase mais precoce da doença, tem, novamente, o inconveniente de ignorar as situações de glaucoma normo-tensional. Quer o conceito do «complexo» quer a designação de «suspeito de glaucoma» reflectem a dificuldade de estabelecer uma separação clara entre a hipertensão ocular com lesão associada e o glaucoma. Por outro lado, manter a designação de glaucoma apenas nos casos que revelam defeitos campimétricos tem o gravíssimo inconveniente de ignorar a doença até uma fase evolutiva avançada.

Demonstramos que os doentes com H0 podem ser separados em dois subgrupos: um subgrupo que apresenta um défice funcional (o exame histológico não deixaria de revelar as alterações morfológicas subjacentes ao défice funcional) e outro subgrupo em que a H0 é a única «anormalidade» registada. O reconhecimento desta dicotomia é o elemento fundamental na discussão da definição da doença e dos limites a estabelecer para as designações de hipertensão e glaucoma.

6.6 Implicações no rastreio da doença

O rastreio ou identificação de indivíduos assintomáticos em risco de desenvolver uma doença manifesta, tem sido proposto em diversas doenças oculares incluíndo, naturalmente, o glaucoma. No entanto, a eficácia ou a conveniência das actividades de rastreio variam sobremaneira, quer com a doença «per se» quer com os métodos de rastreio a utilizar. São conhecidos, por exemplo, casos de rastreios que causaram maior morbilidade à que, supostamente, deveriam evitar. Erros deste tipo podem ser evitados ponderando os benefícios e os inconvenientes dum programa de rastreio. Na verdade, os princípios a que um rastreio deve obedecer foram formulados, há mais de 20 anos por Wilson e Jungner [227] e são, resumidamente: 1) a doença deve constituir um problema de saúde pública; 2) a história natural da doença deve ser conhecida; 3) deve ter uma fase pré-sintomática; 4) o tratamento instituido no início deve ser mais eficaz do que o tratamento instituido quando a doença está instalada. Os outros critérios essenciais prendem-se com a qualidade do teste ou testes necessários para o diagnóstico: devem ser baratos, aceitáveis na perspectiva do doente, ter sensibilidade e especificidade elevadas.

A utilidade e a conveniência do rastreio no glaucoma têm sido postas em causa por algumas autoridades ligadas ao glaucoma [89]. O criticismo, dum modo geral, tem suporte em dois argumentos: falta de evidência cientifica de que o tratamento precoce pode impedir ou minorar os efeitos da doença; métodos de rastreio inadequados (níveis de sensibilidade e especificidade pouco elevados) ou com uma relação custo/eficácia inaceitável.

Recentemente, porém, tem-se acumulado evidência sobre a capacidade de alterar o curso da doença através da intervenção terapêutica precoce, e os nossos resultados obtidos com o ERGP apontam, certamente, no mesmo sentido. Por outro lado, a medição da sensibilidade ao contraste cromático periférico, mostrou ser um método com níveis muito elevados quer da sensibilidade quer de especificidade. Embora, a relação custo/eficácia não tenha sido, no nosso trabalho, objecto de estudo, a problemática dos custos nas actividades de rastreio tem sido analisada e é possível encontrar na literatura [89]

algoritmos para a determinação de tal relação. É fácil antever, à luz desses algoritmos, que o método agora descrito, apresenta uma relação custo/eficácia extremamente favorável.

Em consequência, é lícito afirmar que o glaucoma preenche, como nenhuma outra patologia ocular, as condições formuladas acima, pelo que a conveniência e a necessidade dos programas de rastreio do glaucoma não podem, hoje, ser postas em causa.

6.7 Resumo

A definição de glaucoma primário de ângulo aberto implica que, para além da tensão intra-ocular elevada e da existência de alterações do disco óptico compatíveis com a tensão intra-ocular elevada, exista um defeito no campo visual demonstrável pela perimetria, A perimetria computorizada é agora, largamente utilizada em clínica. Com vantagem, uma vez que, com a perimetria computorizada a possibilidade de um defeito campimétrico não ser detectado é menor do que com os perimetros convencionais tipo perimetro de Goldman ou similares. Apesar de tudo, a sensibilidde dos perímetros computorizados não parece ser suficiente para a detecção precoce das lesões causadas pelo glaucoma. Na verdade, foi demonstrado no homem, que o nervo óptico pode perder cerca de 50% das fibras nervosas antes que qualquer defeito seja aparente na perimetria. Por outro lado, o aumento da tensão intra-ocular ocorre, geralmente, antes que as primeiras alterações campimétricas sejam aparentes. O nível de tensão intra-ocular dá, aparentemente, uma indicação da probabilidade que o doente tem de, posteriormente, apresentar o defeito campimétrico característico do glaucoma. No entanto, é impossível pretender fazer o rastreio do glaucoma com base somente no valor da tensão intra-ocular: não há nenhum valor de tensão intra-ocular em relação ao qual uma percentagem aceitável de falsos positivos e de falsos negativos possa ser encontrada. A avaliação do disco óptico, particularmente com técnicas estereoscópicas, é um meio eficiente de detecção de lesão do nervo óptico, mas tal apreciação requer um juízo altamente diferenciado. Uma limitação adicional da utilização da morfologia do disco óptico no diagnóstico do glaucoma, deriva do facto de alguns indivíduos sem qualquer patologia apresentarem discos de aspecto anormal. Outro problema na avaliação da doença glaucomatosa tem a ver com a tomada de decisão quanto ao início do tratamento. É vulgarmente considerado como demasiado tarde esperar que o doente desenvolva um defeito campimétrico evidente, para dar início ao tratamento. Pelo contrário, julga-se que o tratamento deverá ser instituido nos doentes com hipertensão ocular que mostrem, de algum modo, sinais de progressão. Estimativas com base na tensão intra-ocular ou num aumento ligeiro da relação C/D são de valor limitado. Foram propostas várias subclassificações de hipertensão ocular numa tentativa de quantificar o risco de progressão e identificar os olhos de alto risco. Só estes receberiam tratamento. Deste modo, limitar-se-íam os custos do tratamento e minimizar-se-íam as possibilidades de reacções adversas.

As subclassificações da hipertensão ocular apoiam-se, porém, numa extensão considerável, no juízo clínico. O nosso trabalho mostra que é possível separar dois sub-grupos dentro da população de hipertensos oculares e tudo indica que o sub-grupo que revela ter um défice funcional corre um risco mais elevado de conversão para o glaucoma. A amostra estudada foi classificada com base nos dois factores de risco tidos como mais importantes na evolução da doença e poder-se-á perguntar porquê perder tempo a desenvolver técnicas que basicamente confirmam a classificação clínica. Esta assumpção contém, porém, várias falácias. Em primeiro lugar, graduar clinicamente o risco de conversão não é, como vimos, fácil. Em segundo lugar, a divisão dos hipertensos oculares em grupos, contituiu apenas uma plataforma de trabalho, com o objectivo de tentar, num período de tempo curto, mimetizar a evolução duma situação cuja progressão se arrasta por muitos anos; não implica que se aceite uma relação de causa efeito entre esses factores e a doença glaucomatosa. Finalmente, os testes descritos, não pode deixar de ser enfatizado, permitem a detecção da lesão numa fase mais precoce da doença e consubstanciam as condições ideais para a utilização em programas de rastreio.

6.8 Conclusões

1 — O glaucoma pode ser diagnosticado com níveis de sensibilidade e especificidade comparáveis à perimetria com um teste objectivo — o ERGP.

2 — A medição da sensibilidade ao contraste, cujo valor no rastreio do glaucoma, foi posto em causa nos últimos anos, identifica com segurança, todos os doentes com glaucoma quando pesquisado na periferia da retina.

3 — O exame da visão cromática central tem apenas um interesse diminuto no diagnóstico do glaucoma, embora possa ser de alguma utilidade na avaliação de casos individuais.

4 — A sensibilidade ao contraste cromático periférico constitui um método simples e eficaz de diagnóstico do glaucoma, com níveis de sensibilidade e especificidade supeiores à perimetria computorizada.

5 — É possível identificar a lesão glaucomatosa numa fase anterior na história natural da doença àquela que produz os mais incipientes defeitos campimétricos.

6 — A população com hipertensão ocular é constituida por dois sub-grupos: num grupo, a tensão intra-ocular elevada não produz qualquer dano; no outro grupo a tensão ocular leva a um défice funcional que pode ser posto em evidência por técnicas electrofisiológicas ou psicofísicas.

7 — Os meios de prevenção da doença glaucomatosa são reforçados: por um lado, o diagnóstico, numa fase mais precoce da doença, é não só possível como exequível; por outro lado, a medicação anti-hipertensora pode reverter o défice funcional que antecede o glaucoma, défice que é monitorizável através das técnicas descritas, e evitar o aparecimento dos escotomas. Pela primeira vez, a aplicação do termo «erradicação» não parece exagerada ao discutir a problemática da prevenção da doença glaucomatosa.

8 — O conjunto do trabalho permite concluir ser possível oferecer uma alternativa válida e vantajosa aos prolongados, e relativamente insensíveis, exames perimétricos.

BIBLIOGRAFIA

1 Abe H, Sakai T, Yamazaky T: Selective impairement of the colour mechanism isolated bya new colour campimeter. *Acta Soc Ophthalmol* 87, 950-957, 1982.

2 Adams AJ, Rodic R, Husted R, Stamper RL: Spectral sensitivity and colour discrimination changes in glaucoma and glaucoma suspect patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23, 516-524, 1982.

3 Adler's Physiology of the eye. Clinical application. p-434. Eds Moses RA, Hart WM. 8th Edition. *The Mosby Comp. St. Louis*. 1987.

4 Airaksinne PJ, Lakowski R, Drance SD, Prince M: Colour vision and retinal nerve fiber layer in early glaucoma. *Am J Ophthalmol* 101, 298-313, 1986.

5 Algvere P and Westbeck S: Human ERG in response to double flashes of light during the course of dark adaptation: a Fourier analysis of the oscillatory potentials. *Vision Res* 12; 195-214, 1972.

6 Anderson D.R.: Glaucoma: The damage caused by pressure. XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 485-491.

7 Arden GB: three components of the photocurrent generated in the receptor layer of the rat retina. In Vertebrate phtoreception. Eds Barlow H and Flatt P. p 141-158. *Academic press, New York*.

8 Arden GB: The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Br J Ophthalmol* 62: 198-9, 1978.

9 Arden GB: Testing contrast sensitivity in clinical practice *Clin Vis Sci* 1988; 2: 213-224.

10 Arden GB, Jacobson J: A simple grating test for contrast sensitivity: Preliminary results indicate value for screening in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17, 23-32, 1978.

11 Arden GB, Berninger TA, Hogg CR, Perry S and Lund E: A survey of color discrimination in German ophthalmologists: changes associated with the use of lasers and operating microscope. *Preceedings of Advisory Group for Aerospace Research and Development of the North Atlantic Treaty Organisation. Vol* 70. 1991 (in press).

12 Arden GB, Carter RM, and Macfarlan A: Pattern and Ganzfeld electroretinograms in macular disease. *Brit J. Ophthal* 68, 878-88, 1984.

13 Arden GB, Gunduz K, Perry S: Colour vision testing with a computer system *Clin Vis Sci* 2, 203, 1988.

14 Arden GB, Gunduz K, Perry S: Colour vision testing with a computer graphics system: preliminary results. *Doc Opthalomol* 69, 167-174, 1988.

15 Arden GB, Hamilton AM, Wilson-Holt J, Ryan S, Yudlein JS and Kurtz A: Pattern ERG become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to pre-proliferative stage: possible use as a screening test. *Brit J Ophthalmol* 70; 330-335, 1986.

16 Arden GB, Hogg CR; Clinical and experimental evidence that pattern electroretinogram (PERG) is generated in more proximal retinal layers than focal electroretinogram (FERG). *Ann NY Acad Sci* 580-601, 1982.

17 Arden GB and Wooding SL: Pattern ERG in Amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26; 88-96. 1985.

18 Arden GB and Vaegan: Electroretinograms evoked in man by local uniform or patternd stimulation. *J Physiol* 341, 85-104, 1983.

19 Arden GB, Vaegan, Hogg CR, Powell DJ and Carter RM: Pattern ERG are abnormal in many ambliopes. *Trans Ophthl SOc UK*, 100; 453-460, 1980.

20 Armaly MF: Ocular pressure and visual fields: A ten-year follow-up study. *Arch Opthalmol* 81: 25, 1969.

21 Armaly MF: On the distribution of applanation pressure and arcuate scotoma. In Drug mechanisms in glaucoma, Patterson G, Miller SJH, and Patterson GD, editors. *Boston, Little, Brown & Co.*, 1966.

22 Armaly MF: On the distribution of applanation pressure. *Arch ophthalmol* 73; 11, 1965.

23 Armaly MF: Cup/disc ratio in early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 26: 526, 1969.

24 Armaly MF: The genetic determination of ocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 78: 187-192, 1967.

25 Armaly MF: Lessons to be learned from the collaborative glaucoma study. *Survey Ophthalmol.* 25: 138, 1980.

26 Armaly MF, Krueger DE, Mauder L, Becker B, Hetherington J, Kolker AE, Levene RZ, Maumene AE, Pollack IP and Shaffer RN: Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report on the risk Factores for glaucomatous visual-fields defects. *Arch Ophthalmol.* 98: 2163-71, 1980.

27 Armington JC and Brigneel M: Effects of stimulus location and pattern upon the visually evoked potential and the electroretinogram. *Inter J Neurosci* 14; 169-178, 1981.

28 Asher H: The electroretinogram of the blind spot. J. Physiol 112: 40, 1951.

29 Atkin A, Bodis-Wollner J, Wolkstein M, Mass A, Podos MS: Abnormalities of central contrast sensitivity in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 88, 205-211, 1979.

30 Bankes JLK, Perkins ES, Tsolakis S, and Wright JE: Bedford Glaucoma Survey. *Br Med J* 1: 791, 1968.

31 Baycott BB, Wassle H: Possible morphological bases to W, X and Y. *J Physiol* 240, 297-419, 1974.

32 Becher-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucoma. 6 ed CV Mosby. *St Louis* 1989; page 163.

33 Becker B and Morton WR: Topical epinephrine in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 62: 272-7, 1966.

34 Bengtsson, B: The variation and covariation of cup and disk diameters. *Acta Ophthalmol* 544: 894, 1976.

35 Bengtsson B, The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 65: 46-9, 1981.

36 Bengtsson B: Incidence of manifest glaucoma. *Br J Ophthalmol* 73: 483-487, 1989.

37 Berniger T and Schuurmans RP: Spatial tunning of the pattern ERG across temporal frequency. *Doc. Ophthalmol* 61; 17-25, 1985.

38 Berninger T, Arden GB, Hogg CR and Frumkes T: Separable evoked retinal and cortical potentials from each major visual pathway: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 73; 502-511, 1989.

39 Biersdorf WR: The Davidson and Hemmendiger colour rule as a colour vision screening test. *Arch Ophthalmol* 95: 134-138, 1977.

40 Bobak P, et al: Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 96: 72, 1983.

41 Bodis-Wollner: Electrophisiological and Phychophysical changes in glaucoma. *Surv of Ophthalmol* 33, 309-318, 1989.

42 Bodis-Wollner J, Bender MB; «Neuro-ophthalmology» Electrophysiology and psychophysics of acuity and contrast detection. *Prog Neurol Psychiatr* 28, 93-102, 1973.

43 Breton ME, Tansley BW: improved colour test results with large-field viewing in dichromats. *Arch Ophthalmol* 103: 1490-1494, 1985.

44 BreukinK EW: The attenuation characteristics of the human eye under normal and pathological conditions. *Thesis Rijkuniversiteit te Utrech*, 1962.

45 Brown WR and Mac Adam DL: Visual sensitivity to combined chromaticity and luminance contrast. *J Opt Soc Am* 39: 808-834, 1949.

46 Bruyn BD and Orban GA: Human velocity and direction discrimination with random dot patterns. *Vis Res* 28: 1323, 1988.

47 Burde RM: Clinicians guide to the pupil. *Int Ophthalomol Clin* 17, 139-156, 1977.

48 Campbell FW and Green DG. Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J Physiol* 181: 576-92, 1965.

49 Caprioli J: Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 33 (Suppl): 319-330, 1989.

50 Cleland BG and Levick WR: Brisk and sluggish concentrically organised ganglion cells in the cat's retina. *J Physiol* 240; 421-456, 1974.

51 Coebett JJ, Phelps CD, Eslinger P and Montague PR: The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. Invest. Ophthalmol. *Vis Sci*. 26: 1101, 1985.

52 Costa Martins JA: Rastreio de glaucoma na população da área do Porto. Comunicação in 4.° Congr. *Luso-Hispano-Brasileiro de Oftalmologia*. Lisboa, Maio de 1990.

53 Costa Martins JA: Epidemiologia da Hipertensão ocular e do glaucoma no Distrito do Porto. Comunicação in Simpósio «*Novos Avanços no glaucoma*». Troia, Maio de 1987.

54 Cotta J, Martinho R e Agrelos L: Rastreio do glaucoma. Estudo a longo Prazo de casos suspeitos. *Rev. Soc. Port. Oftal.* Vol XVI, N.° 3, 45-48, 1990.

55 Dawson W, Maida T An Rubin M: Human pattern evoked retinal responses are altered by optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 796-803, 1982.

56 De Lange H: Experiments on flicker and some calculations on an electric analogue of the foveal systems. *Physica* 18: 935, 1952.

57 Drance SM: The discs and fields in glaucoma. *Opthalmology* 85: 209-214, 1978.

58 Drance SM: Correlation of optic nerve and visual field defect in Simple Glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 95: 288, 1975.

59 Drance SM: Low-tension glaucoma. Enigma and opportunity. *Arch Ophthalmol*, 103: 1131, 1985.

60 Drance SM: The early structural and functional disturbances of chronic open--angle glaucoma. Ophthalmology 92: 853-857, 1985.

61 Drance SM, Airaksinen PJ, Weistein GW: Snigs of early damage in open angle glaucoma. In *Contemporaney Issues in Ophthalmol New York, Churchill Livingstone* 17-30, 1986.

62 Drance SM, Douglas CR, Wijsman K, Schulzer M and Britton RJ: Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthtlamol*. 105: 35, 1988.

63 Drance SM, Fairclough M, Butler DM et al: The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open-angle glaucoma. *Arch Opthalmol* 95: 226-228, 1977.

64 Drance SM, Lakowski R, Kreylstein CK, Leydhecker W: Colour vision in glaucoma. In *glaucoma update II Berlin, Springer-Verlag* 117-122, 1982.

65 Drance SM, Lakowski R, Schulzer M, Douglas GR: Acquired colour vision changes in glaucoma: Use of 100-Hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucoma field change. *Arch Ophthalomol* 99, 829-831, 1981.

66 Dress RM, Rejadas Lopez, Aroca Garcia, Navarro Seruga, Miralles De Imperiale: Glaucoma Y vision cromática. *Arch Soc Esp Ofta* 52, 395-402, 1987.

67 Dubois-Poulsen A: Le champ visuel, topographie normale et pathologique des ses sensibilities. Paris, Masson & Cie, 1952.

68 Dyster-Aas K, Heijil A and Lvnoqvist L: Computerised visual field screening in the management of patients with ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 58: 918, 1980.

69 Editorial: incidence or prevalence, *Br J Ophthalmol* 73; 481-482, 1989.

70 Eddy DM, Sanders LE and Eddy JF: The value of screening for glaucoma with tonometry. *Surv Ophthalmol* 28: 194-205, 1983.

71 Enoch JM, Ohzu H and Motokazu I: Contrast (modulation) sensitivity functions measured in patients with high refractive error with emphasis on aphakia: I theoretical considerations. *Doc Ophthalmol* 47: 139-45, 1979.

72 Enroth-Cuggel C and Robson JG: The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol*, 187: 517-552, 1986.

73 Epstein DL, Krug JH, Hertzmark E, Remis L and Edelstein DJ: A Long--term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology* 96: 1460-1467, 1989.

74 Epstein DL. Chandler and Grant's Glaucoma. Ed. 3. Philadelphia. *Lea and Febiger*, 1986.

75 Farnsworth D: The Farnsworth-Munsell 100-hue dichotomous tests for color vision. *J Opt Soc Am* 33: 568-576, 1943.

76 Fitzke FW, Poinoosawmy D, Ernst W and Hitchings RA: Peripheral displacement thresholds in normals, ocular, hypertensives and glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 49: 447-452, 1987.

77 Flammer J: Psychophysics in glaucoma. A modified concept of the disease. In The second European Glaucoma Symposeum. Dordrecht. *Dr. W Publishers*, 1985.

78 Flammer J, Drance SM: Correlation between colour vision scores and quantitative perimetry in suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102, 38-39, 1984.

79 Ferree CE, Rand G, Sloan LL: Selected cases showing the advantages of a combined tangent screen and perimeter. *Arch Ophthalmol* 10: 166-84, 1933.

80 FinK D: Handbook of colour television engineering, 1955.

81 Frisen: High-pass resolution targets in peripheral vision. *Opthalmology* 94: 1104-8, 1987.

82 Jay JL, Donald A: The benefit of early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma relative to severity of disease. *Eye* 3, 428-535, 1989.

83 François J, Verriest G: On acquired deficiency of colour vision, with special reference to its detection and classification by means of the tests of Farnsworth. *Vis Res* 1: 201-219, 1961.

84 Gloster J: Incidence of optic disc haemorrhages in chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalomol* 65: 452, 1981.

85 Ginsburg AP: Spatial filtering and vision: Implications for normal and abnormal vision, in Proenza LM, Enoch JM Jampolsky A (eds): Clinical applications of visual Psychophisics. *New York, Cambridge Univ Press* 1981.

86 Gloster J: Incidence of optic disk haemorragies in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 93: 853, 1986.

87 Gouras P, Eggers H: Ganglion cells mediating signals of blue sensitive cones in primate retinal detect white-yellow borders independently of brightness. *Vis Res* 22: 675-679, 1982.

88 Gouras P, Zrenner E: Enhancement of luminance flicker by color-opponent mechanisms. *Science* 205: 587-89, 1979.

89 Gottlieb LK, Schwartz B, Pauker SG: Glaucoma screening. A cost-efectiveness analysis. *Sur Ophthalmol* 28: 206-226, 1983.

90 Graham PA: The definition of pre-glaucoma: a prospective study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 88: 153, 1968.

91 Graham PA and Hollows FC: A critical review of methods of detecting glaucoma. In Glaucoma: epidemiology, early diagnosis and some aspects of treatment, Hunt LB, editor. *Edinburgh, Churchill Livingstone*, 1966.

92 Gunduz K, Arden GB, Perry S, Weinstein G, Hitchings R: Color vision defects in ocular hypertension and glaucoma. Quantification with a Computer driven color television System. *Arch Ophthalmol* 108: 929-935, 1988.

93 Gunduz K, Arden GB: Changes in colour contrast sensitivity associated with operating argon lasers. *Br J Ophthalmol* 73; 241-246, 1989.

94 Hamil TR, Post RB, Johnson CA et al: Correlation of color vision deficits and observable changes in the optic disc in a population of ocular hypertensives. *Arch Ophthalmol* 102: 1637-1639, 1984.

95 Hart WM: Acquired dischromatopsias. *Surv Ophthalmol* 32, 10-31, 1987.

96 Hart WM, Burde RM: color contrast perimetry. The spatial distribution of colour defects in optic nerve and retinal diseases. *Ophthalmology* 92: 768-776, 1985.

97 Hart WM Jr and Gordon MO: color perimetry of glaucomatous visual fiels defects. *Ophthalmology* 91: 338, 1984.

98 Hart WM Jr and Ronald MB: Colour contrast perimetry: The spatial distribution of colour defects in optic nerve and retinal diseases. *Ophthalmology* 92: 768-776, 1985.

99 Hart WM, Silverman SE, Trick GL, Nesmer R, Gordon MO: Glaucomatous Visual field damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 359-367, 1990.

100 Hart JM Jr, Trick G, Nesher R, and Gordon M: The eject of glaucomatous damage on static perimetric thresholds determined with luminance increment and blue-wellow color increment thresholds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl): 422, 1988.

101 Hart WM Jr, Yablonski M, Kass Ma et al: Multivariate analysis of the risk of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 97: 1455-1458, 1979.

102 Harrison JM, O'Conner PS, Young SL, Kincaid M and Bentley R: The pattern ERG in man following surgical ressection of the optical nerve. *Invest. Ophthl. Vis. Sci.* , 28, 492-499, 1987.

103 A Heron G, Adams AJ and Husted R: Central Visual fields for short sensitive pathways in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 64, 1988.

104 Hess RF and Baker CL: Human pattern evoked electroretinogram. *J. Neurophysiology* 51: 939-951, 1984.

105 Hess RF, Baker CL, Verhoeve JN, Keesey UT and France TD: The pattern evoked electroretinogram: its variability in normals and its relantionship to amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1610-1623, 1985.

106 Hodgman CD: *Handbook of chemistry and physics*, 32nd ed, Chemical Rubber Pblishing Company, 1955.

107 Holder GE: Sgnificance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway disfunction. *Brit J Ophthal* 71; 166-171, 1987.

108 Hollander H, Bisti S, Maffei L, Hebel R: electroretinographic responses and retrogade changes of retinal morphology after intracranial section optic nerve section. *Exp Brain Res* 55: 483-93, 1984.

109 Holder GE and Huber MJ: The effects of miosis on pattern and Flash ERG and pattern visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol Proc SER* 40: 109-116, 1984.

110 Hollows FC, Graham PA: Intra-ocular pressure, glaucoma. and glaucoma suspects in a defined population. *Br. J. Ophthalmol* 50: 570-586, 1972.

111 Hood DC, Benimoff NI, Greenstein VC: The response range of the blue--cone pathways: A source of vurnerability to disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25; 864-867, 1984.

112 Ikata K: The early findings of primary open angle glaucoma and the mode of progression. in *Kriegeslstein GK Leydhecker W (EDs) Glaucoma update II Berlin, Springer-Verlag*, 1983 pp 129-132.

113 Ikeda H, Tremain Ke and Saunders MD: Neurophysiological investigation in optic nerve disease: combined assessment of the visual evoked response and electroretinogram.

114 Jacbson SG, Sandberg MA, Effron MH and Berson E: Foveal cone electroretinograms in strabismic amblyopia. Comparison with juvenil macular degeneration, macular scars and optic atrophy. *Trans Ophthal Soc UK* 99: 353-356, 1979.

115 Johnson MA, Drum BA, Qigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR: Pattern-evoked potencials and optic nerve fiber loss in monocular laser--induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 897-907, 1989.

116 Kaback MB, Becker B: Relative afferent pupillary defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 81: 462-468, 1976.

117 Kahn HA, Leibowtz HM, Ganley GP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS and Dawer TR: The Framingham Eye study: Outline and prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106; 17, 1977.

118 Karwosky CJ and Newmam EA: Generation of the e-wave of the electroretinogram in frog retina. *Invest Ophthal Vis Sci Suppl.*, 28, 407, 1987.

119 Katavisto M, Sammlkivi J: Tonometry among persons over 40 years of age. *Acta Ophthalmol* 42: 370-377, 1964.

120 Kelly DH: Visual contrast sensitivity. *Opti Acta* 1977; 24: 107-29.

121 King-Smith PE, Kranda k, Wood IC: An Acquired color defect of the opponent-color system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15; 584-587, 1976.

122 King D, Drance SM, Douglas C and Wijsman K: The detection of paracentral scotomas with varying grids in computed perimetry. *Arch Ophthalmol* 104: 524, 1986.

123 Kitazawa Y, Aoki S, Suzuki M, and Nishioka K: Untreated ocular hypertension: A long-term prospective study. *Arch Ophthalmol* 95: 1180, 1977.

124 Klein BK, Moss Se, Magli et al: Optic disc cupping as clinically estimated from photographs. *Ophthalmology* 94: 1481-3, 1987.

125 Kolker AE, Trick GL, Cooper DG, Garden MO and Kass MA: Steady-state pattern reversal ERGs in ocular hypertension: the association with risk factors for glaucoma. *Invest Ophthal Vis Sci* 28: 129, 1987.

126 Korth M, Horn F, Stork B, Jonas J: Spatial and spatiotemporal contrast sensitivity of normal and glaucoma eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 277, 428-435, 1989.

127 Korth M and Rix R: Changes in spatial selectivity of pattern-ERG components with stimulus contrast. *Albrecht Graefe's Exp Ophthal* 223: 23-28, 1985.

128 Lakowski R, Bryett J, Drance SM: A study of colour vision in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 7, 86-95, 1972.

129 Lakowski R, Drance SM: Acquired dyschromatopsias: The earli est functional losses in glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 19, 159-165, 1979.

130 Lawwil T: The bar pattern electroretinogram for clinical eavluation of the central retina. *Am J Ophthalmol* 78; 121-126, 1974.

131 Leibowitz HM, Krueger DE, Mauder et al: The Framingham Eye study Monograph. *Survey Ophthalmol (Suppl)* 24, 1980.

132 Leske MC: The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 118: 166-91, 1983.

133 Leske MC and Podgor MJ: Intraocular pressure, cardiovascular risk variables and visual fields defects. *Am J Epidemiol.* 118: 280, 1983.

134 Leydhecker W, Akivama K, Neumann HG: Der intraokular druck gesunder menschlicher Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 133: 662, 1958.

135 Linner E and Stromberg U: Ocular hypertension: A five year study of the total population in a Swedish town, Skovde. In *Glaucoma Tutzing Svmposium, Leydhecker W, editor. S, Karger*, Basel, 1967.

136 Livingstone MG and Hubel DH: Psychophysical Evidence for separate channels for the Perception of form, color, movement and depth. *J Neuroscsi* 7: 3416-3468, 19887.

137 Logan N, Anderson DR: Detecting early glaucomatous visual field changes with a blue stimulus. *Am J Ophthalmol* 95: 432-434, 1983.

138 Lundh BL, Lennerstrand G: Eccentric contrast sensitivity loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 59: 21-24, 1981.

139 Lundh BL: Central contrast sensitivity tests in the detection of early glaucoma. *Acta Ophthalmol* 63, 481-486, 1985.

140 Lundh B: Central and peripheral contrast sensitivity for static and dynamic sinusoidal gratins in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 63, 487-492, 1985.

141 MacAdam DL: Specification of small chromaticity differences. *J. Opt. Soc. Amer* 33: 18-26. 1943.

142 Michelson AA: On the application of the interference methods to spectroscopic measurements. *I. Phil Mag* 31; 338-348, 1891.

143 Maffei L and Florentini A: Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 221; 953-955, 1981.

144 Maffei L and Florentini A, Bisti S and Hollander H: Pattern ERG in the monkey after sections of the optic nerve. *Exp Brain Res* 59; 423-425, 1985.

145 Marx MS, Podos MS, Bodis-Wolner I, Howard-Williams JR, Siegel et al: Flash ERG and pattern ERG in normal and laser-induced glaucomatous primate eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 378, 1986.

146 Mashima Y and Oguchi Y: Clinical study of the pattern electroretinogram in patients with optic nerve damage. *Doc Ophthalmol* 61, 91-96, 1985.

147 May J, Ralston J, Reed J and van Dyk H: Loss in Pattern elicited electroretinogram in optic nerve dysfunction. *Am. J. Ophthalmol*, 93, 418-422, 1982.

148 Mc Kusick VA: Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. *Baltimore and London, The John Hopkins University Press*, 1986, pp 740-741.

149 Mills RP, Hopp RH, and Drance, SM: Comparison of quantitative testing in the Octopus, Humphrey and Tubingen perimeters. *Am J Ophthalmol* 102: 496, 1986.

150 Mollon JD: Colour vision. *Ann Rev Psycholl* 33; 41-85, 1982.

151 Motolko M, Drance SM: Features of the optic disc in preglaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 99: 41-85, 1982.

152 Mundor T, Zimmerman TJ, Nardim GF and Kendall KS: Automated perimetry, tonometry and questionnaire in glaucoma screening. *Am J Ophthalmol* 108: 505-508, 1989.

153 National Center for health Statistics. Prevalence of selected impairments. E.U.A. July 1963-june 1965. Rockiville, MD: National Center for Health Statistics, 1968.

154 Neima D, Le Blanc R, Regan D: Visual field defects in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 102; 1042-1045, 1984.

155 New methods of sensory visual testing. Automated perimetry. P 127. *Michael Wall, Alfredo Sadum Eds. Springer-Verlag. New York*, 1989.

156 Newmam EA and Odette LL: Model of electroretinogram b-wave generation, a test of the K+ hypothesis. *J Neurophysiol* 51; 164-182, 1984.

157 Norskov K: Routine tonometry in ophthalmic practice II: Five year follow--up. *Acta Ophthalmol* 48: 873, 1970.

158 Odberg T: Visual field prognosis in advanced glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 65 (suppl) 182: 27, 1987.

159 Odom JV and Norcia AM: Retinal and cortical potentials. Spatial and temporal characteristics. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 40; 29-38, 1984.

160 Ophthalmic pathology. An atlas and text book. Vol 1, 3rd Ed. W B Saunders Company. *Philadelphia*, 1986.

161 Ota I and Miyake Y: The pattern electroretinogram in patients with optic nerve disease. *Doc Ophthalmol* 62, 53-59, 1986.

162 Padmos P, Haaijman JJ and Spekreijse H: Visually evoked cortical potentials to patterned stimuli in monkey and man. *Electroenceph Clin Neurophys* 35; 153-163, 1973.

163 Papst N, Bopp M, Schaudigel O: Pattern electroretinogram and visual evoked cortical potentials in glaucoma. *Graefe's Arch Ophthalmol* 222, 29-33, 1984.

164 Papst N, Bopp M and Schaudigel OE: The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Garefe's Arch Clin exp Ophthal* 222, 34-37, 1984.

165 Pelli DG, Robson JG and Wilkins AJ: The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci* 2: 187-199, 1988.

166 Pederson JE and Anderson DR: The mode of progressive disc cupping in ocular hypertensive and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 98: 490-5, 1980.

167 Perkins ES: The Bedford glaucoma survey: Longterm follow-up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 57: 179, 1973.

168 Perkins ES: and Phelps CD: Open-angle, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 100: 1464, 1982.

169 Perry Vh, Oehler R an Cowey A: Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101, 1984.

170 Perry VH an Cower A: The morphological correlates of X— and Y-like retinal ganglion cells in the retina of monkeys. *Exp Brain Res* 43: 426, 1981.

171 Persson HE and Wanger P: Pattern-reversal ERG in squint amblyopia, artificial anisometropia and simulated eccentric fixation. *Arch Ophthal* 60: 123-132, 1982.

172 Persson HE and Wanger P: Pattern-reversal ERGs and visual evoked potentials in multiple sclerosis. *Brit J Ophthal* 68: 760-764, 1984.

173 Pokorny J, Smith VC, Verriest G amd Pinchers: *Congenital and acquired color vision defects*. New York, Grune & Stratton, 1979, p 174-118.

174 Porciatti V and Von Berger CP: Pattern electroretinogram and visual evoked potential in optic nerve disease: early diagnosis and prognosis. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 40: 117, 1984.

175 Portnoy, Gl and Krohn, MA: The limitations of kinetic perimetry in early sctoma detection. *Ophthalmol* 85: 287, 1978.

176 Potts M, Fells P, Falcão-Reis F. and Arden GB: Colour contrast sensitivity, pattern Electroretinogram and cortical visual evoked potentials in dysthyroid optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Supp) 1990.

177 Prywes AS: Unilateral afferent pupillary defects in asymmetrical glaucoma. *Arch Ophthalmol* 94, 1286-1288, 1976.

178 Quigley HA and Addicks EM: Chronic experimental glaucoma in primates. II Effect of extended intra-ocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthal Vis Sci* 19: 137-152, 1980.

179 Quigley JA, Addicks EM, Green WR: Optic nerve damage in humans glaucoma. *Arch Ophthalmol* 100: 135-46, 1982.

180 Quigley HA, Addicks EM, Green WR: Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 100, 135-146, 1982.

181 Quigley HA, Brown ME, Morrison JD and Drance SM: The size and shape of the optic disc in normals human eyes. *Arch Ophthalmol* 108: 51-57, 1990.

182 Quigley HA, Holman RM, Addicks EM, Massaof RW and Green WR: Morphological changes in the lamina cribosa correlated with neural loss in open angle glaucoma. *Am J Ophthal* 95: 675-691, 1983.

183 Quigley HA, Hohman RM, Sanchez R and Addicks EM: Optic nerve blood flow in acute and chronic experimental glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 103: 956-962, 1984.

184 Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR: Chronic glaucoma selectively damages larger optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 913-920, 1987.

185 Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR: Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107: 435-464, 1989.

186 Quigley HA and Green WR: The histology of the Human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Transactions of the Americam Academy of Opthalmology and Otolaringology*, 10: 1803-1830, 1979.

187 Records RE, Brown JL: Visual acuity, contour resolution and temporal characteristics of the visual system. Duane TD, Jaegere EA (eds): *Biomedical Foundation of Ophthalmology Philadelphia, Harper and Row*, chap 17, 1982.

188 Regan D and Neima D: Low contrast letter charts as a test of visual function. *Ophthalmology* 90: 1192-1220, 1983.

189 Riggs LA: Electrophysiological techniques for studying visual function in man: a historical overview. *J Opt Soc Am* 67: 1451-1457, 1977.

190 Riggs LA, Jonhson EP and Schick Al: Electrical responses of the human eye to moving stimulus patterns. *Science*, 144; 567, 1964.

191 Riggs LA: Electroretinography. *Vision Res* 26: 1443-1459, 1986.

192 Ringens PJ, Vijfvinkel-bruienga S and Van Lith GH: The pattern elicited electroretinogram — a tool in the early detection of glaucoma. *Ophthalmol* 192: 171-175, 1986.

193 Ringens PJ, Van lith GH and Poel HV: the pattern elicited electroretinogram — retinal responses in retrobulbar neuritis. *Ophthalmol* 192, 217: 219, 1986.

194 Ross JE, Bron AJ, Clarke DD: Contrast sensitivity and visual disability in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 68: 821-827, 1984.

195 Sample PA and Weinreb RN: Colour perimetry for assessment of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1869-1875, 1990.

196 Sample PA, Weinreb RN and Boyton RM: Acquired dyschromatopsia in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 31: 54-64, 1986.

197 Sieving PA, Steiberg RH: Contribution from proximal retina to intraretinal pattern ERG: the m-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1642-47, 1985.

198 Silverman SE, Trick GL, and Hart WM, Jr: Motion perception is abnormal in primary Open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 722-729, 1990.

199 Silverstein LD, Lepkowski Js, Carter RC and Carter EC: Display colour modeling and Algorithimic color selection. *Proc of the Spie: advances in displays tecchonology VI*, 1986.

200 Sherman J: Simultaneous pattern revgersal ERG and visual evoked potentials in diseases of the macula and optic nerve. *Annals N.Y. Acad Sci* 388: 214-226, 1982.

201 Shiose Y, Kawase Y: A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol* 101: 714-721, 1986.

202 Shilzer M, Drance M, Carter C, Brooks D, Douglas G and Lau W: Bioestatical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol* 74; 196-200, 1990.

203 Skrandies W, Leipert KP and Dodt E: Alterations of retinal and cortical evoked potentials in patients with visual fields defects. *Invest Ophthal Vis Sci* (Suppl.) 28: 409, 1987.

204 Sokol S and Bloom BH: Macular ERGs elicited by checkerboard pattern stimuli. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 13: 299-305, 1977.

205 Sorensen PN, Nielsen NV, and Norskov K: Ocular hypertension: A 15-year follow-up. *Acta Ophthalmol* 56: 363, 1978.

206 Sossi N and Anderson DR: Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intra-ocular pressure: effect of arterial hypertension induced by angiotension I. *Arch of Ophthal* 101: 94, 1983.

207 Skrandies W, Leipert KP and Dodt E: Alterations of retinal and cortical evoked potentials in patients with visual fields defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Suppl.) 28; 409, 1987.

208 Stamper RL: Psychophysical changes in glaucoma: *Survey of Ophthalmology* 33: 309-318, 1989.

209 Stiles WS: Increment thresholds and the mechanism of color vision. *Doc Ophthalmol* 3: 138-165, 1939.

210 Stiles WS: Color vision: The approach through increment threshold sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 45: 100-114, 1959.

211 Stromberg U: Ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Suppl 37*: 191, 1959.

212 The Americam Academy of Ophthalmology. *Primary open-angle glaucoma: prefered practice pattern*. 1989:10.

213 Thompson DA and Drasdo N: Computations of the luminance and pattern components of the bar pattern electroretinogram. *Doc Opthalmol* 66, 233-44, 1987.

214 Towle V1, Moskowitz A, Sokol S and Schwartz B: The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of ckeck size, field size and stimulation rate: *Invest Opthalmol Vis Sci* 24:175, 1983.

215 Trick GL, Bickler-Bluth M, Cooper DG, Kolker AE, and Nesher R. Pattern reversal electroretinogram (PRERG) abnormalities in ocular hypertension: correlation with glaucoma risk factors. *Curr Eye Res* 7: 201, 1988.

216 Tricker GL, Nesher R, Cooper DG, Kolker AE and Bickler-Bluth M: Dissociation of visual deficits in ocular hypertension. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 29: 1486-1491, 1988.

217 Trick GL; Retinal potentials in patients with primary open angle glaucoma: physiological evidence for temporal frequency tuning deficits. *Invest Ophthal Vis Sci* 26: 1750-1758, 1985.

218 Tyler C; Specifics deficits of flicker sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci 20: 204, 1981.*

219 Wallece J, Lowell HG: Glaucoma and intra-ocular pressure in Jamaica. Am J Ophthtalmol 67: 93-100, 1969.

220 Walker WM: Ocular hypertension: Follow-up of 109 cases from 1963 to 1974. *Trans Ophthalmol Soc UK* 94: 525, 1974.

221 Wanger P and Persson HE: Pattern reversal ERGs in ocular hypertension. *Doc Ophthal* 61: 27-31, 1985.

222 Wanger P, Persson H: Pattern reversal electroretinogram in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 749-753, 1983.

223 Watanabe I, Iijima H and Tsukahara S: The pattern electroretinogram in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br J Ophthalmol* 73: 131-135, 1989.

224 Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA, Ryan S, Calthorpe C: The pattern electroretinogram (PERG) in Ocular Hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 106, 923-928, 1988.

225 Wilensky JT, Podos SM, and Becker B: Prognostic indicators in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 91: 200, 1974.

226 Wilson R, Walker AM, Dueker DK, Crick RP: Risk factors for progressive glaucomatous visual field loss: A computer based analysis. *Arch Ophthalmol* 100: 737-41, 1982.

227 Wilson JMG, Junger G: Priniciples and practice of screening for disease. World Health Organisation. *WHO Public Health Paper* 34, 1968.

228 Worthen DM: Intra-ocular pressure and its diurnal variation, in Heilmann K (ed): *Glaucoma. Conceptions of a disease*. Part 2. Functional, Anatomy, Physiology and Pathology. *Stuggardt, George T. Publishers*, pp 54-56, 1987.

229 Vaegan and Halliday BL: A forced choice test improves clinical contrast sensitivity testing. *Br J Ophthalmol* 477-491, 1982.

230 Van Burian JM: Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurosurg Psychiat* 26: 402, 1963.

231 Verriest G, Buyssens A, Vanderdonck R: Etude quantitative de l'effet qu'exerce sur les resultats de quelques tests de discrimation chromatic une diminution non selective du niveau d'un eclairage *C Rev Opt (Paris)* 42: 105, 1963.

232 Vogel R, Crick R, Newson R and Shipley et al: Association between intra-ocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 74: 3-6, 1990.

233 Yablonski M, Zimmerman T, Kass M, Becker B: Prognostic significance of optic disk cupping in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 89: 585-592, 1980.

234 Yamasaki Y, Lakowski, R and Drance SM: A comparison of the blue color mechanism in high — and low — tension glaucoma. *Ophthalmology* 96: 12, 1989.

235 Yokoi T: Colour critical fusion frequency in the Bjerrum area: comparison experiment of glaucoma with other cases. *Acta Soc Ophthalmol JPN* 76: 219, 1972.

EXECUÇÃO GRÁFICA
TIPOGRAFIA DO AVE, LDA.
VILA DO CONDE