



**Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas e Letras
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociência
Cognitiva e Comportamento**



**Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância e Discriminação de Cores na
Esquizofrenia: Qual o papel dos antipsicóticos?**

Thiago Monteiro de Paiva Fernandes

João Pessoa - Paraíba

Junho de 2017

THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES

**Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância e Discriminação de Cores na
Esquizofrenia: Qual o papel dos antipsicóticos?**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos, como requisito para obtenção do título de Mestre.

João Pessoa

2017

F363s Fernandes, Thiago Monteiro de Paiva.
Sensibilidade ao contraste espacial de luminância e
discriminação de cores na esquizofrenia: qual o papel dos
antipsicóticos? / Thiago Monteiro de Paiva Fernandes. - João
Pessoa, 2017.
165 f.: il. -

Orientador: Natanael Antonio dos Santos.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHL

1. Esquizofrenia. 2. Funções Visuais. 3. Antipsicóticos.
I. Título.

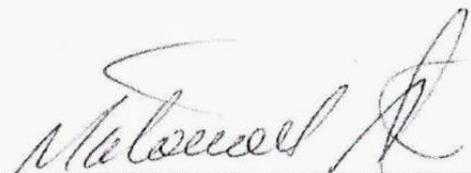
UFPB/BC

CDU: 616.895.8(043)

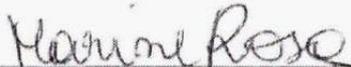
**Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância e Discriminação de Cores na
Esquizofrenia: Qual o papel dos antipsicóticos?**

THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES

*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente dissertação foi defendida e
aprovada em 26 de Junho de 2017:*



Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos (Orientador/UFPB)



Profa. Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa (Membro Interno)



Profa. Dra. Aline Mendes Lacerda (ESUDA, Membro Externo)



Prof. Dr. Nelson Torro Alves (Coordenador do PPgNeC)

João Pessoa

2017

“Uma das maiores virtudes de ser humano é poder reconhecer a importância e o valor das pessoas. Jamais deixe escorrer por entre os dedos a oportunidade de mudar uma vida através do seu testemunho.”

(Thiago P. Fernandes)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo constante apoio durante toda a vida. Seria injusto não reconhecer e agradecer-los por toda a ajuda e contribuição em meu desenvolvimento (reclamo aqui a cardiopatia!).

Ao meu orientador, Professor Dr. Natanael Antonio dos Santos, por toda paciência e confiança dedicadas a mim ao longo desse tempo. Além disso, agradeço pelo fundamental aprendizado pessoal e profissional que pude obter ao longo das inúmeras conversas e discussões teóricas ou filosóficas.

À professora Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, por toda sua paixão ao transmitir seus conhecimentos em sala de aula, tal como pela sua delicadeza em dispor de tempo para acompanhar este trabalho desde sua versão inicial.

Ao Professor Dr. Michael Jackson Oliveira de Andrade, pelos ensinamentos desde a época que ingressei ao laboratório. Sua dedicação e esforço, sem fazer acepção de pessoas, é uma qualidade admirável.

Às professoras que aceitaram com carinho participar da banca e forneceram contribuições imprescindíveis para lapidar este trabalho, Dra. Aline Mendes Lacerda e Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa.

Aos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) Gutemberg Botelho e Caminhar, por acreditarem no trabalho e fornecerem toda ajuda possível.

A todos os pacientes por terem disponibilizado tempo, atenção e dedicação para que pudéssemos concluir esta pesquisa. Desde conversas à participação, muito obrigado.

Sumário

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
Resumo	xiii
Abstract.....	xiv
Apresentação	xv
Capítulo 1: Uma visão geral da Esquizofrenia	17
Capítulo 2: A Neurociência da Visão	37
Capítulo 3: Esquizofrenia e Processamento Visual.....	62
Capítulo 4: Desenho do Estudo	76
Justificativa.....	76
Objetivos.....	77
Objetivo Geral	77
Objetivos Específicos	77
Hipóteses	78
Material e Métodos	79
Delineamento.....	79
Local do Estudo	79
Cálculo Amostral.....	80
Recrutamento.....	80
Critérios de Elegibilidade	82
Viés de atrito.....	83

Triagem.....	84
Instrumentos	85
Procedimento	96
Análise Estatística	97
Capítulo 5: Resultados.....	98
Características Biosociodemográficas	98
Contraste Espacial de Luminância	98
Visão de Cores.....	102
Capítulo 6: Discussão	113
Referências	122

Lista de Figuras

Figura 1. Primeiro surto nas curvas de incidência por sexo.....	15
Figura 2. Vias de projeção dopaminérgica.....	22
Figura 3. Processo de fototransdução.....	36
Figura 4. Esquematização de uma curva em relação logarítmica.....	41
Figura 5. Típico exemplo da curva de função de sensibilidade ao contraste.....	43
Figura 6. Espectro de cores.....	45
Figura 7. Espectro eletromagnético visível pelo olho humano.....	45
Figura 8. Esquematização do diagrama de cores.....	46
Figura 9. Diagrama de cromaticidade CIE 1931.....	49
Figura 10. Diagrama de cromaticidade CIE 1976.....	50
Figura 11. Elipses em escala maior, plotadas no espaço de cores CIE 1976.....	51
Figura 12. Modelos dos estímulos pseudoisocromáticos de Ishihara.....	52
Figura 13. Teste Lanthony Dessaturado D15d.....	53
Figura 14. Exemplo da interface do teste Trivector.....	54
Figura 15. Exemplo da interface do teste Elipse.....	55
Figura 16. Exemplo dos optotipos E de Raskin.....	82
Figura 17. Representação diagramática da função psicométrica utilizada pelo Metropsis.....	83
Figura 18. Caixa de resposta CB6.....	84
Figura 19. Método da escada em escala logarítmica.....	84
Figura 20. Exemplo de estímulos pseudoisocromáticos do CCT.....	89
Figura 21. Caixa de resposta CT6.....	89

Figura 22. Coordenadas do diagrama de cromaticidade CIE 1976 onde os estímulos são apresentados no teste trivector.....	90
Figura 23. Elipse formada por oito vetores separados em 45 graus.....	91
Figura 24. Curvas de sensibilidade ao contraste para o GC, GE-T e GE-AT.....	99
Figura 25. Gráfico de caixa-e-bigodes que representa os valores do ICC em relação aos grupos.....	103
Figura 26. Gráficos de caixa-e-bigodes para os eixos de confusão protan (A), deután (B) e trítan (C).....	106
Figura 27. Gráficos de pizza para distribuição dos ângulos de rotação (em graus) através dos oito vetores do CCT.....	109
Figura 28. Área das elipses 1 (verde), 2 (vermelha) e 3 (azul) para o grupo controle (A), atípico (B) e típico (C).....	111

Lista de Tabelas

Tabela 1. Risco para desenvolvimento da Esquizofrenia ao longo da vida.....	19
Tabela 2. Classificação química das fenotiazinas.....	27
Tabela 3. Pontuação padrão para vetores de discriminação de cores.....	87
Tabela 4. Resultados biosociodemográficos da amostra.....	97
Tabela 5. Valores de sensibilidade ao contraste para os três grupos.....	98
Tabela 6. Dados da estatística descritiva para os subgrupos.....	102
Tabela 7. Estatística descritiva do teste Trivector.....	104

Lista de Abreviaturas

APs	Antipsicóticos
APG	Antipsicóticos de primeira geração
ASG	Antipsicóticos de segunda geração
CCT	<i>Cambridge Colour Test</i>
DA	Dopamina
EQZ	Esquizofrenia
FSC	Função de Sensibilidade ao Contraste
GABA	Ácido gama-amino-butírico
GAD67	Glutamato descarboxilase
LSD	Dietilamida do ácido D-Lisérgico
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartato</i>
LSD	Dietilamida do ácido D-Lisérgico
PCP	Fenciclidina
SC	Sensibilidade ao Contraste
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNe	<i>Substantia nigra</i>
SVH	Sistema Visual Humano
TH	Tirosina hidroxilase
VTA	Área Tegumentar Ventral
5HT	5-hidroxitriptofano

Fernandes, T. M. P. (2017). **Sensibilidade ao contraste espacial de luminância e discriminação de cores na Esquizofrenia: Qual o papel dos antipsicóticos?** 165p. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

Resumo

A esquizofrenia (EQZ) é um transtorno complexo com fisiopatologia heterogênea, afetando cerca de 1% da população mundial. Enquanto existem diversos estudos investigando a cognição e comportamento, as funções visuais básicas são pouco estudadas, mesmo sendo marcadores importantes para o prognóstico do transtorno. Aqui investigamos o processamento visual e a relação medicamentosa na EQZ, avaliando a sensibilidade ao contraste de luminância e a discriminação de cores. Os dados foram obtidos de 45 participantes, um grupo de pacientes fazendo uso de medicação típica ($n = 15$), um grupo fazendo uso de medicação atípica ($n = 15$) e um grupo de indivíduos saudáveis ($n = 15$), com idade entre 20 a 45 anos. Os participantes foram equiparados em nível de escolaridade, idade e gênero. Grades senoidais verticais variando entre 0.2 a 16 ciclos por grau foram utilizadas para avaliação da função de sensibilidade ao contraste (FSC), e o *Lanthony D15d* (D15d) e teste de cores da *Cambridge* (CCT) foram utilizados para avaliação da visão de cores. Todos os indivíduos haviam passado por exames oftalmológicos nos últimos dois anos, estando livres de doenças oculares observáveis. Os resultados indicaram que o grupo de pacientes com EQZ apresentou menor desempenho em comparação ao grupo controle ($p < .05$) em todos os testes. Quando analisados separadamente, o grupo utilizando medicação típica teve o menor desempenho ($p < .001$), seguido pelo grupo utilizando medicação atípica ($p < .01$). Estes resultados demonstram que o processamento visual na EQZ pode ser influenciado pela classe medicamentosa utilizada devido a afinidade de receptores dopaminérgicos e/ou serotoninérgicos. Nosso estudo destaca a importância de compreender os efeitos difusos da medicação antipsicótica no processamento visual.

Palavras-chave: Esquizofrenia; processamento visual; antipsicóticos.

Fernandes, T. M. P. (2017). **Spatial luminance contrast sensitivity and color discrimination in schizophrenia: What is the role of antipsychotics drugs?** 165p. Master's Thesis, Federal University of Paraiba, Joao Pessoa, Brasil.

Abstract

Schizophrenia is a complex disorder with heterogeneous pathophysiology, affecting about 1% of the world population. Whereas there are several studies investigating cognition and behavior, basic visual function are poorly studied, even being important markers for the prognosis of the disorder. Here we investigated the visual processing and its link with antipsychotics drugs in schizophrenia, evaluating the spatial luminance contrast sensitivity and the color discrimination. Data were obtained from 45 participants, a group of schizophrenic using typical medication ($n = 15$), a group using atypical medication ($n = 15$) and a group of healthy individuals ($n = 15$), aged between 20 to 45 years. Participants were matched for level of education, age and gender. Vertical sine-wave gratings ranging from 0.2 to 16 cycles per degree were used for contrast sensitivity function assessment (CSF), and the Lanthony D15d (D15d) and Cambridge Colour Test (CCT) were used for assessing color vision. All subjects had undergone ophthalmologic examinations in the last two years, being free of observable eye diseases. The results indicated that the group of schizophrenic patients presented lower performance in comparison to the control group ($p < .05$) for all procedures. Pairwise comparisons showed that the group using typical antipsychotics had the lowest performance ($p < .001$), followed by the group using atypical antipsychotics ($p < .01$). These results suggest that schizophrenia and antipsychotics interacts with visual processing. Our study highlights the importance of understanding the diffuse effects of antipsychotic medication on visual processing.

Keywords: schizophrenia; visual processing; antipsychotics drugs.

Apresentação

A dissertação de mestrado foi estruturada de acordo com as diretrizes regulamentares de dissertações e teses, elaboradas pela Biblioteca Central e seguidas pela Coordenação do Programa de Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, a partir das principais normas do Manual de Publicação da APA (American Psychological Association), 6ª edição.

A presente dissertação aborda o racional teórico, os procedimentos metodológicos, os resultados e a discussão dos dados obtidos. Trata-se de um estudo quase-experimental, retrospectivo não concorrente e com período de seguimento transversal. Enquanto inúmeros estudos avaliaram a cognição, poucos focaram no processamento visual espacial na esquizofrenia (EQZ). Baseado na compreensão da neurobiologia da EQZ e farmacocinética dos antipsicóticos, nossa hipótese de pesquisa baseia-se na premissa de que a EQZ afeta o processamento visual espacial para contraste e cores, e a classe medicamentosa interage com estas variáveis.

Assim o trabalho encontra-se estruturado em sete capítulos. O Capítulo 1 fornece uma breve atualização da neurobiologia e formas de tratamento da EQZ. O Capítulo 2 traz um panorama geral do processamento visual, considerando seus aspectos e relações fisiológicas. O Capítulo 3 traça um paralelo entre EQZ e processamento visual, trazendo informações sobre as relações existentes entre estas variáveis e os estudos mais comuns que avaliam as funções visuais básicas. O Capítulo 4, por sua vez, apresenta o desenho do estudo com especificações sobre o delineamento utilizado. Além disso, traz uma visão acerca dos participantes, instrumentos, estímulos e procedimentos adotados para a manipulação obtenção dos dados. O Capítulo 5 apresenta os resultados de forma descritiva e, por fim, no Capítulo 6 observa-se uma discussão na qual estão reunidos os principais

aspectos teóricos que consubstanciaram os resultados, os achados gerais e as contribuições do estudo.

Capítulo 1: Uma visão geral da esquizofrenia

Introdução

A esquizofrenia (EQZ) é um dos transtornos mentais mais devastadores com aspecto crônico e debilitante do sistema nervoso central (SNC) e englobando grupos de sintomas clínicos que podem ser classificados em positivos, negativos ou prejuízos cognitivos (Buckley, 2005; DeLisi, Szulc, Bertisch, Majcher, & Brown, 2006).

Acometendo cerca de 1% da população mundial (Ferrari et al., 2012; Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005; Sigurdsson, 2016), sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, podendo estar associada a fatores genéticos, bioquímicos, cognitivos e psicossociais. Apresenta enorme impacto na qualidade de vida e necessitando de tratamento farmacológico a partir de agentes antipsicóticos, que podem ser divididos em típicos ou atípicos (Meltzer, 2013; Nogueira & Santos, 2013).

Breve Revisão Histórica da Esquizofrenia

Os primeiros sintomas da EQZ foram descritos na Idade Média (Collin, Turk, & van den Heuvel, 2016), mas a primeira descrição oficial ocorreu sob a terminologia de *demencé precocé* através de Benedict Augustin Morel (1809-1873) em seu trabalho *Traite des Maladies Mentales* (Tratado das Doenças Mentais), onde propôs que a EQZ refletiria uma forma de degeneração hereditária e diferente da *demencé senilis*, ou demência decorrente do envelhecimento (Adityanjee, Aderibigbe, Theodoridis, & Vieweg, 1999).

Entretanto, foi Emil Kraepelin (1856-1926) que, em 1896, estabeleceu critérios discriminativos como uma doença que poderia apresentar formas clínicas diferentes (Jablensky, 2010). Eugene Bleuler (1857-1939) através de observações rigorosas postulou que o fenótipo clínico não envolveria um estágio terminal de declínio mental, aspecto considerado como característica marcante da doença por Kraepelin (Ashok, Baugh, &

Yeragani, 2012). Adicionando uma divisão entre sintomas básicos (obrigatórios) e adicionais (complementares) do transtorno, Bleuler designou o que seriam, posteriormente, os sintomas positivos e negativos do transtorno. A partir desta designação, a EQZ passou a apresentar um perfil diagnóstico diferente de outros transtornos demenciais (Collin et al., 2016).

A hipótese da EQZ como transtorno neurodegenerativo adveio do século 19 quando as doenças mentais foram, oficialmente, atribuídas ao encéfalo. Alois Alzheimer (1864-1915) e Franz Nissl (1860-1919) participaram de diversos estudos com Kraepelin, em que descobriram degenerações das células piramidais nas camadas do córtex relacionadas à EQZ (Collin et al., 2016). No século 20, estudos de neuroimagem demonstraram prejuízos nas redes neuronais em pacientes com EQZ, confirmando a hipótese de que a EQZ seria um transtorno neurodegenerativo (Friston & Frith, 1995; Volkow et al., 1988).

Características Clínicas

Diversas versões de manuais para operacionalização do transtorno foram publicados, e tanto o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) quanto a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID) foram concebidos para alcançar três objetivos fundamentais: (1) identificar grupos de pacientes com similar apresentação clínica e prognóstico; (2) facilitar o diagnóstico precoce e escolha de tratamento; e, (3) definir uma padronização nas categorias de diagnósticos para genética e pesquisas etiológicas (Jablensky, 2010). Atualmente, o DSM-V ((APA), 2014), publicado oficialmente em 18 de maio de 2013, é a versão mais nova do manual. O DSM-V abandonou a divisão da EQZ em subtipos: paranoide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual, uma vez que estes não apresentavam muita validade e

não refletiam diferenças quanto ao curso da doença (Araújo & Lotufo Neto, 2014). Desta forma, a EQZ apresenta-se atualmente como um espectro.

Epidemiologia

Incidência e Prevalência

A incidência de um transtorno indica e/ou prediz a quantidade de casos existentes em determinadas regiões ou de novos casos que podem ocorrer em um período. A EQZ é um transtorno de alcance mundial, e, apesar de apresentar variabilidade de ocorrência em diversos lugares, apresenta uma prevalência de 1,5 a cada 10 mil pessoas da população mundial. É um transtorno que acomete pessoas independente de sexo, raça ou crença (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008).

Diferenças entre sexos

(Abel, Drake, & Goldstein, 2010) demonstraram que, geralmente, as mulheres tendem a ser diagnosticadas mais tardiamente que os homens, apresentando um curso mais brando do transtorno. Também foi observado que a taxa média de acometimento do transtorno é de 1.4:1 para os homens. O primeiro surto ocorre, geralmente, por volta dos 20 anos nos homens, com segundo pico por volta da fase adulta, enquanto nas mulheres estes picos de acometimento ocorrem em um menor número de casos (Figura 1) (Abel et al., 2010; Drake et al., 2016).

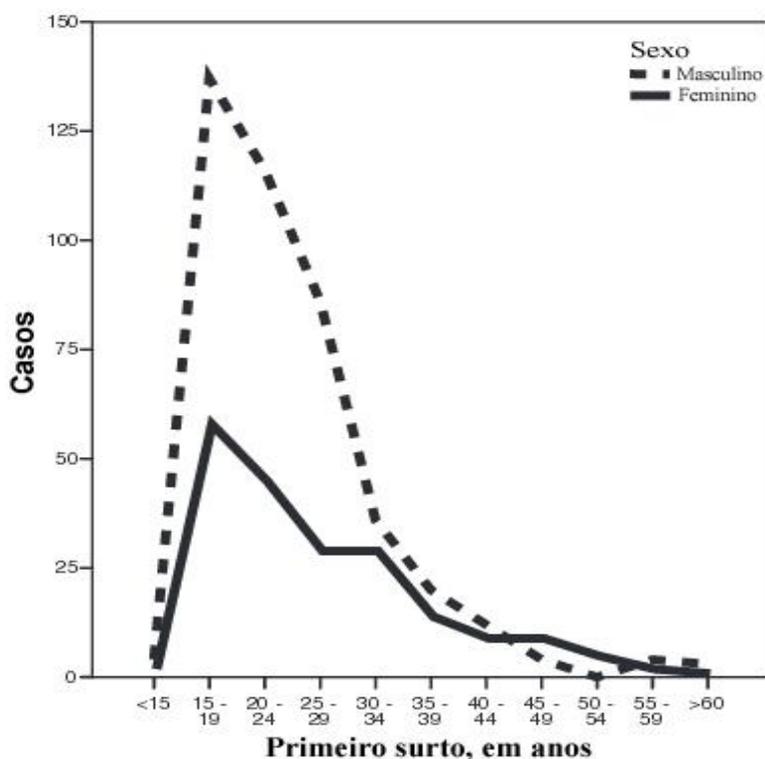


Figura 1. Primeiro surto nas curvas de incidência por sexo. Adaptado de: Abel et al., (2010)

A maior implicância desta diferenciação reside no tratamento. Por um lado, além de homens apresentarem maior taxa de dependência de substâncias ou comorbidades (36% em comparação a 16% nas mulheres), têm menor adesão ao tratamento com agentes antipsicóticos (APs) e apresentam piora sintomatológica e maiores prejuízos cognitivos (Abel et al., 2010). Do outro lado, as mulheres apresentam menor tempo de uso de medicação, menor dosagem e melhor prognóstico (Ochoa et al., 2012; Robinson D, Woerner MG, Alvir JJ, & et al, 1999; Usall, Suarez, & Haro, 2007).

Entretanto, mulheres com EQZ que sofrem alterações no ciclo menstrual, associados a baixos níveis de estradiol, podem ter severas repercussões nos sintomas psiquiátricos. Uma vez que a baixa dos hormônios causa maior presença de testosterona,

faz-se necessário compreender e aplicar um tratamento complementar hormonal (Seeman, 2012) ou observar cuidadosamente os períodos e ajustar as doses de acordo com eles.

Sintomatologia

A psicose é uma condição mental definida pela ruptura do contato com a realidade. As manifestações clínicas da psicose geralmente são classificadas em sintomas como: delírios, alucinações, desorganização do pensamento, comunicação, além de agitação ou agressividade (Sadock & Sadock, 2011). A manifestação dos sintomas do espectro esquizofrênico ocorre de forma peculiar em cada indivíduo. Geralmente, classificam-se em: sintomas positivos, sintomas negativos e prejuízos cognitivos.

Sintomas Positivos

O termo "positivo" refere-se a um grupo de sintomas que diferem do funcionamento saudável do organismo ou comportamento. Em alguns pacientes, estes sintomas têm início e fim súbito, enquanto em outros permanecem por muito tempo (Marneros, Andreasen, & Tsuang, 2012). Em termos simples, seria como "apresentar comportamentos que a maioria das pessoas não tem" (Marneros et al., 2012). Eles incluem: alucinações (visuais, auditivas, olfatórias ou táteis), delírios (de grandeza, místico, de perseguição ou de referência), distúrbios do pensamento (desorganização, fala embolada, bloqueio, tangencialidade e neologismos) e transtornos do movimento (estereotípias e catatonia) (Chapman & Chapman, 1973).

Sintomas Negativos

O termo "negativo" é caracterizado por um grupo de sintomas que estão diferem do funcionamento saudável, trazendo prejuízos na cognição, péssima resposta ao tratamento e alterações estruturais no encéfalo (Andreasen NC, 1982). Incluem: (a) embotamento

afetivo, quando há redução da expressão facial ou vocal de emoções; (b) anedonia; (c) dificuldade em iniciar e manter atividades; e (d) redução na frequência do diálogo ou fala. Interessante mencionar que alguns pacientes com sintomas negativos podem apresentar dificuldade em iniciar ou manter tarefas diárias, principalmente as relacionadas a higiene (Marneros et al., 2012).

Prejuízos Cognitivos

O prejuízo cognitivo é a forma mais intrigante dos sintomas na EQZ uma vez que podem ser sutis para uns, ou bastante severos para outros pacientes. Geralmente, os acometidos notam mudanças na memória ou atenção (Addington, Addington, & Maticka-Tyndale, 1991). Diagnosticar os prejuízos cognitivos na EQZ torna-se difícil na ausência do histórico médico e de avaliação neuropsicológica uma vez que estes sintomas podem estar associados à depressão (American Psychiatric Association, 2013). Incluem: (a) prejuízos na atenção, controle inibitório, memória operacional, memória episódica, *set* preparatório, flexibilidade cognitiva e linguagem. Desta forma, o empobrecimento da cognição está intrinsecamente ligado a uma piora no engajamento social - como trabalhar, por exemplo - e tem fator agravante do transtorno por ter aspecto estressante permanente (Addington et al., 1991).

Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da EQZ ainda não seja totalmente explicada, é certo que este transtorno representa uma complexa síndrome multifatorial, com alguns sinais e sintomas similares (Fischer & Carpenter, 2009). Sabe-se que tanto fatores ambientes como genéticos podem ser moduladores deste transtorno.

Fatores Ambientais

A presença de fatores de risco no período pré- e pós-natal tem sido o cerne da hipótese neurodesenvolvimental da EQZ (Murray & Lewis, 1987). Esta hipótese propõe que fatores ambientais interagem com fatores genéticos durante o período crítico do desenvolvimento do SNC, causando anormalidades que modulam a vulnerabilidade à psicose no indivíduo (Dean & Murray, 2005). A presença de outros sintomas antes do primeiro surto pode estar relacionada aos fatores ambientais como moduladores do desenvolvimento de condições congênitas.

Em primeiro lugar, a hipóxia neonatal aparece como moduladora dos genes suscetíveis à EQZ, atuando no sistema glutamatérgico (Harrison & Owen, 2003). Em segundo lugar, estudos de imageamento mostraram que adolescentes e adultos que tiveram desnutrição pré- ou pós-natal, ou nasceram de forma prematura apresentam a mesma 'anormalidade' encefálica encontrada em pacientes com EQZ, como alargamento dos ventrículos laterais, redução do volume hipocampal e diminuição do volume encefálico (Fearon et al., 2004; Nosarti et al., 2002). Por último, inúmeras pesquisas correlacionaram eventos traumáticos e estresse maternal durante a gravidez com psicose na fase adulta (Huttunen & Niskanen, 1978; Selten, van der Graaf, van Duursen, Gispens-de Wied, & Kahn, 1999; van Os, Hanssen, Bijl, & Vollebergh, 2001).

O papel da (des)nutrição para o desenvolvimento de psicoses ainda precisa ser estudado, mas sabe-se que indivíduos que passaram essas condições apresentam alterações estruturais similares aos indivíduos com EQZ (Kirkbride et al., 2012).

Bases Genéticas da EQZ

O risco de desenvolver EQZ está diretamente associado ao grau de parentesco biológico de um indivíduo afetado. Estudos envolvendo gêmeos foram conduzidos em monozigóticos e dizigóticos a fim de examinar a taxa de concordância entre eles (Kringlen, 2000a). A taxa de concordância em monozigóticos, que compartilham 100% dos seus genes, é cerca de 40 a 50%, enquanto nos dizigóticos, que compartilham 50% da carga genética, é cerca de 10 a 15% (Cardno, Sham, Murray, & McGuffin, 2001; Cardno et al., 1999; Kringlen, 2000b). Esta alta taxa em monozigóticos sugere uma grande componente genético para EQZ. Estudos comportamentais hereditários também proveram informações importantes para os fatores de risco genético (Tabela 1) (Gottesman, 1991).

Tabela 1

Risco para desenvolvimento da EQZ ao longo da vida

Grau de parentesco	Risco para EQZ (%)
Primeiro grau	
Pais	6
Filhos (pais não afetados)	13
Filhos (com pai e mãe esquizofrênicos)	46
Irmãos	9
Irmãos (com um progenitor afetado)	17
Segundo grau	
Meios-irmãos	6
Netos	5
Sobrinhos	4
Tios	2
Terceiro grau	
Primos	2
População Geral	1

Adaptado de: Gottesman (1991)

Com o mapeamento do genoma humano, foi possível compreender mais acerca das associações entre variações genéticas e risco ou ocorrência de doenças. Com a evolução das tecnologias de genotipagem em alta densidade com marcadores de polimorfismo único (SNP), observou-se um aumento de pesquisas nas áreas de seleção genômica e associação

genômica. Foram identificadas associações de genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que dá suporte a funções imunológicas e desempenho cognitivo, e a EQZ (Elmer & McAllister, 2012). Em um estudo recente, autores identificaram uma área com SNP, a rs6904071, que apresentou associação com memória e volume hipocampal sendo consistente com o papel das proteínas do MHC no desenvolvimento e funcionamento sináptico (Walters et al., 2013).

Ainda, os genes G75/G30 estão ligados ao desenvolvimento da EQZ. Uma vez que estes são identificadores da proteína D-aminooxidase (DAO), que é associada a EQZ, estão diretamente imbricados na hipótese glutamatérgica da EQZ (Bellivier et al., 2013).

Bases Bioquímicas: Sistema Imunitário e Inflamações

Estudos mostram que a resposta imune é afetada na EQZ (Kim, 2005; Na, Jung, & Kim, 2014) uma vez que ocorrem prejuízos no sistema imunitário, resultando em superexpressão de citocinas inflamatórias e alterações subsequente da estrutura e função cerebral.

Inúmeros estudos investigaram alterações nas secreções de citocina na EQZ (Fillman, Sinclair, Fung, Webster, & Shannon Weickert, 2014; Kim, 2005; Stober et al., 2009). As citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β , e o interferon gama (IFN- γ), formadas por macrófagos e linfócitos T também vem sendo demonstradas como alteradas na EQZ, causando alto crescimento celular e desregulação dos componentes imunológicos (Smith & Maes, 1995; Na et al., 2014).

Sabe-se que pacientes com espectro esquizofrênico têm níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias que ativam a via da quinurenina, pelo qual o triptofano é metabolizado em ácidos quinolínicos, regulando a atividade do receptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*)

que está envolvido na regulação dopaminérgica (Müller & Schwarz, 2010). Essa interação entre NMDA e dopamina é orquestrada na potenciação causada pelo receptor D₁ (Brisch et al., 2014; Müller, Weidinger, Leitner, & Schwarz, 2015). Além disso, altos níveis de dopamina e glutamato estão diretamente ligados com a gravidade dos prejuízos cognitivos (Moghaddam & Javitt, 2012a).

Por fim, resistência à insulina e distúrbios metabólicos, comuns na condição, também tem sido associadas à inflamação. Deste modo, a inflamação pode estar relacionada tanto à etiopatogenia da EQZ quanto aos distúrbios metabólicos que podem ser vistos nos pacientes (Fan, Goff, & Henderson, 2007).

Bases Neuroquímicas: Teoria dos Neurotransmissores

Teoria Dopaminérgica

A dopamina (DA) é um neurotransmissor sintetizado no mesencéfalo, tendo origem na área tegumentar ventral (VTA) e *substantia nigra* (SNc). A produção dopaminérgica ocorre através da ativação da enzima tirosina hidroxilase (TH) que converte tirosina em L-DOPA. A ação da enzima dopa-descarboxilase transforma L-DOPA em dopamina (Fernstrom & Fernstrom, 2007). Existem quatro vias de projeção da DA, a mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e túbero-infundibular (Figura 2).

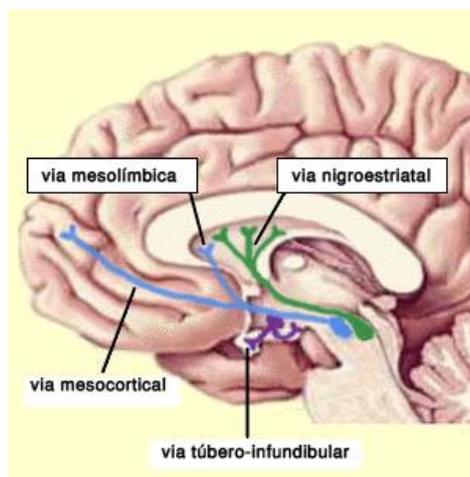


Figura 2. Vias de projeção dopaminérgica

A via mesolímbica origina-se a partir dos corpos celulares dopaminérgicos na VTA. Os axônios dopaminérgicos projetam-se para o núcleo *accumbens*, no estriado, amígdala e hipotálamo lateral (Brisch et al., 2014; Howes & Kapur, 2009). Alguns construtos como motivação, emoção e recompensa estimulam liberação dopaminérgica. Esta via tem papel fundamental nos sintomas positivos da EQZ, uma vez que há um desequilíbrio causado pela hiperatividade dopaminérgica (Brisch et al., 2014; Howes & Kapur, 2009). A via mesocortical apresenta hipoatividade dopaminérgica, tendo papel nos sintomas negativos e cognitivos. As funções desta via envolvem a cognição, afetando as funções executivas, emoção e afeto. Os neurônios desta área projetam-se da VTA para o córtex pré-frontal (Brisch et al., 2014; Howes & Kapur, 2009). A via nigroestriatal contém cerca de 80% da DA do encéfalo e impulsiona o neurotransmissor da SNc até o estriado (núcleo caudado e putâmen). O envolvimento desta via com a EQZ se dá nos aspectos de motricidade (Brisch et al., 2014; Howes & Kapur, 2009). A via túbero-infundibular projeta DA do hipotálamo à região infundibular, também no hipotálamo.

As hipóteses relacionadas com os mecanismos dopaminérgicos são o cerne da compreensão fisiológica acerca da EQZ. A partir de inúmeros estudos, esta teoria findou-

se como explicação base para atuação dos antipsicóticos e presença de sintomas negativos e positivos, além dos prejuízos cognitivos (Brisch et al., 2014; Howes & Kapur, 2009). No entanto, A grande (se não maior) dificuldade em estabelecer um tratamento eficaz se dá no aspecto farmacológico. Enquanto o uso de drogas antipsicóticos interagiram com o funcionamento dopaminérgico, tornou possível compreender uma peça do quebra-cabeças da EQZ. Uma droga que age diretamente nesta via para diminuir a hiperatividade dopaminérgica pode, conseqüentemente, diminuir a atividade da DP em uma região que já encontrava-se em hipodopaminergia.

Teoria Serotoninérgica

A hipótese relacionada com os receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina - 5HT) e a EQZ surgiu a partir de estudos sobre as interações entre o uso do LSD (dietilamida do ácido D-Lisérgico) e os efeitos que causava no SNC (Bleich, Brown, Kahn, & van Praag, 1988). Os efeitos do LSD são mais conhecidos por provocar despersonalização, desrealização e alucinações visuais - sintomas semelhantes a de alguns presentes na EQZ; que se dão pelo efeito antagonista de alguns receptores serotoninérgicos.

Neste contexto, esta hipótese foi readaptada uma vez que se considerou o excesso de serotonina como elemento causador da EQZ. No final da década de 1980, com o surgimento dos antipsicóticos atípicos - que tinham baixa capacidade de induzir sintomas extrapiramidais e apresentavam uma maior afinidade pelos receptores serotoninérgicos em detrimento dos receptores dopaminérgicos - foi proposto que essa ação teria um melhor efeito sobre os sintomas negativos.

Portanto, a teoria serotoninérgica como modelo explicativo da EQZ - embora presente nas pesquisas com finalidades de criação de novos antipsicóticos é controversa e não é bem aceita nas literaturas (Nogueira, 2010)

Teoria Glutamatérgica

O sistema glutamatérgico se distribui na maior parte das estruturas do SNC e está relacionado com funções cognitivas fundamentais como memória e aprendizagem. Pacientes esquizofrênicos apresentam diminuição na concentração de glutamato no líquido cefalorraquidiano; e, embora outros estudos não tenham desenvolvido resultados consistentes, esta teoria da deficiência de glutamato na EQZ foi sustentada até o aparecimento dos efeitos psicogênicos do cloridrato de fenciclidina, a PCP (Moghaddam & Javitt, 2012b).

O antagonismo de receptores NMDA (*N-methyl-D-aspartato*) que podem alguns quadros psicóticos que se assemelham à EQZ, como embotamento afetivo, retraimento emocional, transtorno do pensamento - é um dos modelos mais utilizados para compreensão dos sintomas negativos na EQZ (Moghaddam & Javitt, 2012b).

Mesmo assim, alguns estudos de neuroimagem em receptores têm promovido contribuições imprescindíveis, uma vez que a hiperfunção do sistema dopaminérgico durante a fase da exacerbação da doença (Howes & Kapur, 2009) parece ligar-se pelas vias glutamatérgicas, que são antagonistas do NMDA e, portanto, produzem aumento da liberação de dopamina (Howes & Kapur, 2009; Moghaddam & Javitt, 2012b).

Teoria GABAérgica

O ácido gama-amino-butírico (GABA) é um dos maiores neurotransmissores inibitórios do SNC. Os interneurônios gabaérgicos são fundamentais para regulação do funcionamento pré-frontal, atuando como um semáforo, modulando as células piramidais

glutamatérgicas (Nakazawa et al., 2012). Estudos *post-mortem* em pacientes com EQZ encontraram níveis diminuídos de GABA no córtex pré-frontal (Marsman et al., 2014), trazendo luz à questões como prejuízos na cognição e memória.

Corroborando com a visão “desconexionista” da EQZ, inúmeros autores apontam para redução da espinha dendrítica, receptores e dendritos, causando uma espécie de pane na circuitaria cerebral. Estas alterações são causadas, principalmente, pelo prejuízo gabaérgico cortical, que poderia dominar a fisiopatologia da EQZ caso o modelo dopaminérgico não fosse o mais difundido (Costa et al., 2004).

Farmacologia - Tratamento

O tratamento para a EQZ ainda está longe do ideal. Enquanto programas psicossociais e inúmeras formas de terapia são fundamentais, o cerne do tratamento ainda é baseado em medicações tautologicamente nomeadas "antipsicóticos" (APs). Os APs funcionam melhorando a sintomatologia em pacientes com transtornos neuropsiquiátricos, principalmente EQZ e bipolar, variando em eficácia, efeitos colaterais e mecanismos de ação (Lally & MacCabe, 2015) Além do uso para tratamento das psicoses, os APs podem ser utilizados para tratamento da insônia, agressividade, transtorno do espectro autista e demência (Meltzer, 2013). Os APs geralmente classificam-se em típicos (APG – Antipsicóticos de primeira geração) ou atípicos (ASG – Antipsicóticos de segunda geração). Uma vez que os APG são os mais estudados e difundidos, uma análise mais detalhada será feita em sua função.

Antipsicóticos Típicos

Os APG, são considerados mais baratos do que os ASG, e ainda apresentam-se como primeira opção em diversos casos, apesar da diminuição de seu uso (Meltzer, 2013).

Os APG também são conhecidos como antagonistas dopaminérgicos e neurolépticos, tendo cada termo uma importante implicação histórica e conceitual. O termo neuroléptico refere a habilidade de uma droga em causar síndrome denominada neurolepsia, caracterizada por apresentar três aspectos principais: diminuição psicomotora, diminuição da expressão emocional e embotamento afetivo (Stahl, 2013). Por volta de 1960, descobriu-se que essa medicação atuava bloqueando receptores da dopamina (Kapur & Seeman, 2001).

Entretanto, apenas em 1980 se descobriu que existiam mais de um tipo de receptor dopaminérgico, que hoje são divididos em classe de receptores D₁ (D₁ e D₅) e a classe D₂ (D₂ e suas variações, D₃ e D₄). O termo "típico" surgiu das observações clínicas, em que antipsicóticos da segunda geração apresentariam propriedades atípicas, como diminuição dos efeitos extrapiramidais (Lally & MacCabe, 2015; Meltzer, 2013).

Classificação Química

A fenotiazina é o maior grupo químico, sendo um composto orgânico que engloba mais de 40 componentes divididos em três subtipos: alifático, piperidina e piperazina. As drogas deste grupo compartilham a mesma estrutura com dois anéis benzênicos ligados por dois átomos de enxofre (S) e nitrogênio (N), sendo que as valências do segundo N não são saturadas por radicais R₃ e R₄. Acredita-se que uma melhor eficácia destas drogas deriva dos compostos onde uma cadeia R₂ é formada por três carbonos (Blaya, 1961).

A potência, por sua vez, é proporcional à ocupação de hidrogênio (H), cloro (CL) na região R₁. As drogas mais prescritas da classe fenotiazina estão explicitadas na Tabela 2; nesta encontram-se a potência e o subtipo da cadeia lateral.

Tabela 2

Classificação química das fenotiazinas (Meltzer, 2013)

Classe Química	Cadeia Lateral	Fármaco
Fenotiazina	Alifática (baixa/média potência)	Clorpromazina Levomepromazina Promazina Triflupromazina
	Piperidina (baixa/média potência)	Mesoridazina Periciazina Pipotiazina Tiriodazina
	Piperazina (média/alta potência)	Perfenazina Flufenazina

Desta forma, as drogas derivadas da fenotiazina classificam-se de acordo com sua eficácia terapêutica, sintomas tóxicos e estrutura química. Destas, a clorpromazina é a mais estudada e utilizada, entretanto causa diversos efeitos colaterais como agranulocitose, icterícia, parkinsonismo e sonolência. A promazina é menos potente que a clorpromazina, causando menos efeitos tóxicos, entretanto, recomenda-se, em alguns casos, seu uso junto à barbitúricos devido a possibilidade de crises convulsivas. A levomepromazina e trifluopramiza apresentam maior toxicidade do que as drogas supracitadas. A flufenazina apresenta potência elevada, entretanto diversos efeitos extrapiramidais (Meltzer, 2013; Schatzberg & Nemeroff, 2009)

Efeitos Adversos

Geralmente, os antipsicóticos são utilizados baseados na relação entre seu efeito colateral e *status* x vulnerabilidade do paciente. Por exemplo, um APs com efeito sedativo, como clorpromazina, pode ser utilizado em pacientes com psicose e insônia. Do mesmo modo, um APs com baixo risco de síndrome metabólica, como haloperidol, pode ser indicado para pacientes com diabetes, hiperlipidemia e obesidade. Entretanto, os APG

apresentam vários sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, hiperprolactinemia, morte súbita e aumento do risco de mortalidade quando utilizado para tratar sintomas da demência em idosos (Schatzberg & Nemeroff, 2009).

Os efeitos extrapiramidais são observados devido a interferência da neurotransmissão dopaminérgica na via nigroestriatal, que está imbricada no controle do movimento muscular, acabando por produzir sintomas similares ao da doença de Parkinson. A discinesia tardia é a caracterização de movimentos repetitivos involuntários da boca, língua, face, etc., aumentando com a idade, tempo de uso e desenvolvimento dos sintomas extrapiramidais. A síndrome metabólica, que envolve ganho de peso, diabetes, dislipidemia e doenças cardiovasculares, são geralmente associadas aos ASG, mas estão presentes em alguns APG. O mecanismo de funcionamento destes sintomas ainda não é bem explicado, mas existem evidências de aumento da apetite e alteração no controle metabólico, que pode corroborar com os sintomas. Ainda, a retinopatia pigmentar no cristalino ou córnea levando a catarata são os problemas oculares mais frequentes devido ao uso dos APG (Meltzer, 2013).

Farmacocinética

A absorção do APG ocorre, geralmente, por via oral, podendo ser instável uma vez que inúmeros fármacos passam por um longo processo de metabolismo de primeira passagem pelo fígado, originando uma fraca ou variável biodisponibilidade oral. Tendo caráter lipofílico, os APG tem alta ligação com proteínas plasmáticas e teciduais e grande distribuição, afetando o tempo que a droga permanece no organismo e, conseqüentemente, seus efeitos. Fatores que alteram o metabolismo, como a genética, idade, propriedades químicas dos fármacos, sexo e diferenças individuais, tornam complicado predizer a dose correta para os pacientes. Desta forma, algumas drogas podem levar cerca de 3-5 para

alcançar o pico de concentração, podendo trazer desconforto ou descontinuação do medicamento por parte do paciente. Então, geralmente os antipsicóticos são prescritos baseado em seus efeitos colaterais do que pela farmacocinética, uma vez que pode ser necessária maior dose (Schatzberg & Nemeroff, 2009; Stahl, 2013).

Farmacodinâmica

Os receptores dopaminérgicos podem ser divididos em duas classes, os receptores D₁ (D₁ e D₅) e D₂ (D₂, D₃ e D₄). Os receptores D₁ e D₅ compartilham uma alta homologia transmembranar. O mesmo pode ser observado em relação aos receptores D₂, D₃ e D₄ (Meltzer, 2013; Schatzberg & Nemeroff, 2009; Stahl, 2013). Farmacologicamente, a classe de receptores D₁ é diferente da classe D₂ em relação aos ligantes como adenilil ciclase. A classe de receptores D₂ (principalmente o receptor D₃) apresenta alta afinidade com DA, sendo fácil alvo de drogas agonistas.

A ativação de autoreceptores D₂ causa diminuição na liberação de DA e consequente diminuição da atividade motora. Receptores D₁ tem pouca modulação sobre a atividade motora, devido a sua distribuição no córtex. A explicação para sintomas como alucinações se dá a partir da hiperfunção dopaminérgica nas áreas mesolímbicas. O grande impasse é compreender que, ao menos, duas vias de projeção da DA estão interconectadas; logo, o uso de drogas para diminuir alucinações (via mesocortical) pode afetar diretamente o humor (via mesolímbica). Este tem sido o desafio de desenvolver drogas que atuem, especificamente, em certos receptores. Uma vez que os receptores D₁ e D₂ encontram-se distribuídos pelo pré-frontal, algumas funções executivas podem estar comprometidas em caso de hiper- ou hipofunção de DA nestas áreas (Meltzer, 2013; Schatzberg & Nemeroff, 2009; Stahl, 2013)..

O mecanismo de ação dos APG é o bloqueio pós-sináptico da neurotransmissão dopaminérgica. Este mecanismo inclui um grande antagonismo dos receptores D₂ nas áreas corticais e estriadas, grande correlação entre ligação ao receptor D₂ e potência clínica e requer de cerca de 70% da ocupação dos receptores D₂ para eficácia dos antipsicóticos (Meltzer, 2013). Os fármacos de maior potência indicam uma menor dosagem, de cerca de 1 a 10 mg e tem baixa atividade nos receptores histamínicos e muscarínicos, apresentando menor sedação, maior aumento de peso e atividade colinérgica elevada, com propensão a efeitos extrapiramidais. Os fármacos de menor potência necessitam de doses altas, cerca de 100mg, e apresentam grande atividade muscarínica e histamínica, aumentando a prevalência de sedação e efeitos anticolinérgicos (Meltzer, 2013; Schatzberg & Nemeroff, 2009; Stahl, 2013)..

Antipsicóticos Atípicos

Com a incidência de inúmeros efeitos colaterais decorrentes dos APG, uma nova classe medicamentosa foi formulada para o tratamento de pacientes psicóticos. O *boom* dos ASG deve-se ao fato da baixa propensão a induzir sintomas extrapiramidais e sedação.

Classificação Química

As drogas de segunda geração podem apresentar duas classificações, de acordo com a estrutura química: (1) Composto Benzisoxazol e Indol e (2) Grupo das Benzodiazepinas Tetracíclicas (Innamorati et al., 2013; Meltzer, 2013).

Efeitos Adversos

A maior parte dos efeitos adversos dos antipsicóticos atípicos refere-se ao ganho de peso elevado, possibilidade de diabetes mellitus tipo 2, hiperglicemia, hiperprolactemia e

hipertensão. Todavia, tratamento com butirofenona, um ASG, apresenta-se relevante devido à baixa incidência de aumento de peso (ÜÇOK & GAEBEL, 2008).

Farmacodinâmica

Drogas benzisoxazolas (risperidona, por exemplo) e do grupo nidol (ziprasidona, por exemplo) apresentam alta afinidade antagonista com receptores D₂ e alta afinidade agonista com receptores 5HT_{2A} da serotonina. Assim, apresentam baixos efeitos adversos. As drogas do grupo das benzodiazepinas tetríclicas tem alta afinidade com receptores dopaminérgicos na via mesolímbica do que nigroestriatal e mesocortical. Assim, apresentam melhora de sintomas positivos sem prejudicar o humor ou cognição. As drogas desta classe, como a clozapina, apresenta afinidade com receptores D₄, 5HT_{2A}, 5HT_{3C}, adrenérgico α ₁, α ₂, muscarínico M₁ e histamínico H₁ (Innamorati et al., 2013). A ocupação da clozapina nestes receptores tem grande eficácia no tratamento de sintomas positivos e negativos, sem causar prejuízos (Sadowska-Bartosz et al., 2016). Uma das drogas mais estudadas, a Olanzapina apresenta ligação rápida em receptores D₂, em comparação aos APG. Deste modo, é uma droga eficaz, com pico de ação rápida e sem induzir sintomas extrapiramidais.

Assim, o uso de medicamentos antipsicóticos se propõe a melhorar os sintomas positivos, negativos e cognitivos. Todavia, seu uso traz alterações no funcionamento do SNC, como na visão (Yue Chen et al., 2003), assunto que será melhor debatido nos demais capítulos.

Capítulo 2: Processamento Visual Espacial

Introdução

O uso da visão como fonte de sobrevivência e adaptação é um mecanismo evolutivo (Schreuder, 2014). A capacidade de espécies de animais (Hamilton, Albrecht, & Geisler, 1989; D. H. Hubel, 1978; Whitteridge, 1978), insetos (Bruce, Green, & Georgeson, 2003; Giurfa & Menzel, 1997) e algas (Choi, Kiai, Sihra, & Xu, 2015; Götz, 1968; Zhu, 2013) utilizarem o processamento visual para buscar alimentos, selecionar parceiros e preservar a espécie depende da compreensão mecânica de propriedades como (1) intensidade da luz, (2) comprimento de onda, (3) relação entre intensidade, contraste e movimento, e (4) integração da distribuição temporal ou espacial destas características (Hamilton et al., 1989). Assim, as cenas visuais são fortes indicadores do mundo externo (N. A. dos Santos & Simas, 2001).

Similar aos animais, principalmente a outros mamíferos, o sistema visual humano (SVH) apresenta estruturas que desempenham papel na decomposição e interpretação de cenas visuais (Chalupa & Werner, 2004; Schreuder, 2014).

Deste modo, este capítulo apresentará um panorama geral do processamento visual.

Alguns Princípios do Sistema Visual

A habilidade em detectar objetos no espaço e orientar-se com base em dicas ou cenas visuais depende da representação do espaço visual no sistema nervoso (SN) (Chalupa & Werner, 2004; Schreuder, 2014). Para que uma imagem seja formada no córtex, o SN precisa se apropriar de partículas encontradas no ambiente: a luz. O fluxo de informações visuais tem início com a incidência de luz nos olhos, mais precisamente com a absorção de fótons na retina (Goldstein, 2009; Schiffman, 1990). Desde a entrada de luz

na retina até a conversão da energia luminosa em sinais neurais (Chalupa & Werner, 2004), uma série de transformações ocorrem para que possamos criar e moldar subjetivamente o mundo em nossa volta. Assim, faz-se necessária uma breve explicação sobre o sistema visual humano (SVH) (Goldstein, 2009; Schiffman, 1990).

O SVH consiste em cerca de 305 vias ou fluxos de processamento interconectando retina às áreas corticais visuais (Felleman & Essen, 1991). A retina é a camada mais interna do olho, onde a festa tem início, e é também componente do SNC (Cornsweet, 2012). Em seu interior existem grupos celulares com funções importantes como prover apoio aos fotorreceptores (epitélio pigmentar), ajustar o processo de adaptação ou controle de ganho e inibição de células adjacentes (células horizontais), codificar propriedades como polaridade, contraste e composição cromática (células bipolares), modular a atividade dos neurônios (células amácrinas) até receber e projetar as informações pelo nervo ótico (Cornsweet, 2012; MASLAND, 2012). A estimulação e modulação destes neurônios ocorre através da liberação de sinais químicos, os neurotransmissores, que mudam a permeabilidade da célula receptora (Cornsweet, 2012). Transtornos que causam hiper- ou hipofunção de neurotransmissores afetando as camadas tem influência direta no processamento visual (Chalupa & Werner, 2004).

A retina apresenta diversas camadas compostas por fotorreceptores (cones, bastonetes e células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis), que são grupos de neurônios sensíveis a comprimento de onda curto (S), médio (M) e longo (L). Os bastonetes respondem a visão em baixa luminosidade, e os cones modulam a visão em alta luminosidade e participam na discriminação de cores. Do outro lado, as células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis apresentaram inúmeras características como

responder à luz mesmo na ausência do funcionamento de cones e bastonetes (Pickard & Sollars, 2012).

Como a Retina Inicia o Processamento de Luminância?

A fototransdução é o processo pelo qual um fóton é absorvido por uma molécula de pigmento visual gerando resposta elétrica em uma célula. Apesar da maior parte das células humanas apresentarem potencial de ação na presença de um estímulo despolarizante, na retina é diferente (Purves et al., 2001b). A fotoativação causa mudança no gradiente do potencial de membrana e a transmissão ocorre através de potenciais graduados (Kandel & Schwartz, 2013; Purves et al., 2001b). Outra diferença é que os potenciais graduados ocorrem mais através de hiperpolarização do que despolarização (Kandel & Schwartz, 2013).

Em estado de repouso, alguns receptores encontram-se despolarizados com potencial de membrana em cerca de -40mv. Com o aumento da intensidade da luz, este potencial intramembrana alcança cerca de -65mv, causando hiperpolarização (Kandel & Schwartz, 2013). Junto a liberação de neurotransmissores nos terminais fotorreceptores o processamento visual inicia. A liberação contínua de neurotransmissores (estado de repouso, ou despolarização) causa aumento dos canais de CA^{2+} , o inverso ocorre durante a hiperpolarização (Kandel & Schwartz, 2013; Zenisek & Matthews, 1998).

Na penumbra, a presença de cátions como Na^+ e CA^{2+} predominam na membrana dos fotorreceptores na proporção de 80% para 20%, respectivamente (Detwiler & Gray-Keller, 1992). No caso dos bastonetes, a proteína fotopigmentada é a rodopsina, ligada a um cromóforo (retinal). Quando a luz é absorvida, há isomerização cis-trans na retina que serve como gatilho para demais alterações intracelulares (Detwiler & Gray-Keller, 1992).

A ativação intracelular pela transducina ativa a fosfodiesterase que hidrolisa a cGMP, diminuindo sua concentração e fechando os canais de sódio e cálcio (Bauer, 2013; Turko, Ballard, Francis, & Corbin, 1999). Neste sentido, a modulação de luminância, um fenômeno chamado de adaptação a luz, permite que os fotorreceptores sejam mais ou menos sensíveis a luz, aumentando ou diminuindo atividade dos canais iônicos e cascatas subsequentes (Figura 3) (Purves et al., 2001c; Rebrik & Korenbrot, 2004).

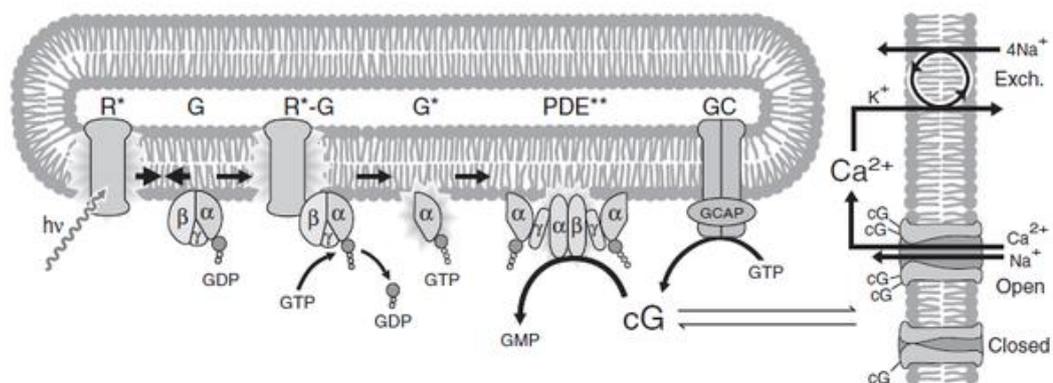


Figura 3. Processo de fototransdução. Fonte: Chalupa & Werner (2004). *The Visual Neurosciences.*

Deste modo, o impulso nervoso é levado até o núcleo geniculado lateral (NGL) e então para o córtex visual primário (V1), onde a primeira interpretação subjetiva da imagem é feita (Detwiler & Gray-Keller, 1992).

Via Visual Primária, Córtex Visual e Noção de Campos Receptivos

Ainda na retina, as células ganglionares formam o segundo nervo craniano, o nervo óptico. Este, conduz informação obtida da retina bilateralmente para o NGL, que é o maior centro receptivo de informações visuais, composto de 6 camadas e dividido em vias específicas: magnocelular (M), parvocelular (P) e coniocelular (K) (Gazzaniga, 2004). De

forma geral, 80% das células retinianas ganglionares pertencem a via P e 20% destinam-se às células retinianas ganglionares que projetam-se às vias M e K, correspondendo a conformação tripartida do córtex visual (Felleman & Essen, 1991).

A via P corresponde às quatro camadas superiores do NGL e é a primeira via responsável pela visão de cores, respondendo a baixas frequências temporais (em torno de 1 a 20 Hz) e altas frequências espaciais (Derrington & Lennie, 1984; Liu et al., 2006; Xu et al., 2001). Os sinais que chegam a esta via advêm das células *ON* e *OFF* que recebem informações dos cones responsáveis pelos comprimentos de ondas médio e longo. A via M corresponde as duas camadas inferiores do NGL, respondendo particularmente aos estímulos flutuação (*flicker*) de luminância (Ingling & Tsou, 1988) e acromáticos, tendo boa resposta para as frequências temporais altas (Xu et al., 2001). A via K apresenta células menores, formando uma camada fina que atravessa as camadas das vias M e P, respondendo a baixa resolução espacial e média resolução temporal (Gazzaniga, 2004; Xu et al., 2001).

As vias M e P projetam-se, respectivamente, para as áreas dorsal (via "onde", região parieto-occipital) e ventral (via "o quê", região temporo-occipital) do processamento visual. Funções da área dorsal incluem o movimento ocular, modulação da atenção, percepção de movimento e integração somatossensorial (Robert Desimone & Duncan, 1995). A função principal da área ventral é o reconhecimento de objetos. Estas vias envolvem as áreas visuais V1, V2, V3 e médio-temporal (MT) do córtex visual, respondendo a um processamento serial ou hierárquico (Gilbert & Li, 2013). Na região parieto-occipital, as áreas V3 e MT respondem ao movimento global de objetos e atividade de movimentação ocular. Do outro lado, na região temporo-occipital, informações como

orientação e tamanho (V1), contorno e forma (V2), borda (V4) e objetos e faces são processadas (Furlan & Smith, 2016; Ungerleider & Haxby, 1994).

Cada célula individual da via retina-genículo-estriato responde como filtro seletivo a inúmeras dimensões de um estímulo (Derrington & Lennie, 1984; Felleman & Essen, 1991). A informação visual de contraste tem início a partir das sinapses ocorridas em campos receptivos nas células bipolares (G. da S. Souza, Lacerda, Silveira, Araújo, & Silveira, 2013). Os campos receptivos, regiões onde a estimulação leva a uma resposta particular sensorial (Levine & Shefner, 1991; Levine & Zimmerman, 1988), são organizados de forma concêntrica, antagonista e respondem a uma extensa configuração de frequências espaciais (Merigan & Maunsell, 1993; G. da S. Souza et al., 2013). Por exemplo, caso a luz cause hiperpolarização ao alcançar áreas circundantes de um campo e despolarização de seu centro, esta célula é chamada *ON-center*. Diametralmente oposto, caso exista hiperpolarização do centro, esta célula é chamada *OFF-center* (Levine & Shefner, 1991; Levine & Zimmerman, 1988).

Controle de Ganho e Integração

O reconhecimento de uma cena visual, apesar de automático, depende de uma computacional rede complexa de ações retinianas, sendo a adaptação a principal (Purpura, Tranchina, Kaplan, & Shapley, 1990; Shapley & Enroth-Cugell, 1984). A adaptação permite ao indivíduo detectar um ambiente mesmo quando existem mudanças de iluminação (Gazzaniga, 2004; Shapley & Enroth-Cugell, 1984).

O controle de ganho e a integração também desempenham papéis importantes em áreas como NGL ou V1. O controle de ganho tem influência direta da neurotransmissão glutamatérgica através do receptor *N-methyl d-aspartato* (NDMA). Estes receptores

amplificam as respostas do estímulo, através da inibição lateral. Do mesmo modo, prejuízos na neurotransmissão glutamatérgica resultam em diminuição da percepção do contraste (Buldyrev & Taylor, 2013; Zaghloul, Boahen, & Demb, 2003).

A integração, por sua vez, refere-se ao processo que une informações como brilho, cor, orientação, movimento e profundidade, sendo responsável pela percepção de estímulos complexos (Cornsweet, 2012; Purpura et al., 1990; Shapley & Enroth-Cugell, 1984).

Prejuízos no controle de ganho ou integração visual podem acarretar em dificuldades de funcionamento social (Blake, Silverstein, Keane, Green, & Kéri, 2015) (devido à dificuldade de identificar faces ou emoções, por exemplo), aumento de sintomas psicóticos e severidade ou cronicidade de um transtorno (Blake et al., 2015). Neste sentido, estudos apontam que algumas condições como a idade (Madden, 2007; N. A. dos Santos, Simas, & Nogueira, 2003), transtornos neuropsiquiátricos (Gazzaniga, 2004; Kirby, Bandelow, & Hogervorst, 2010), doenças oculares (Gazzaniga, 2004; Silverstein & Rosen, 2015)) e doenças neurodegenerativas (Kirby et al., 2010; Silverstein & Rosen, 2015) afetam a visão e as funções cognitivas.

50 Tons de Cinza: Compreendendo a Visão dos Contrastes

Imagine que você está em uma sala fechada e escura, onde um pequenos raios de luz aparecem em determinados momentos. Quando este feixe luminoso torna-se mais intenso, isto é, iluminam mais a sala, é possível observar duas folhas (uma branca e uma preta) presas as paredes circundantes. À medida que o tempo passa algo é introduzido na sala e você é levado pela curiosidade a explorar isto. Em que você irá se basear para chegar até o objeto? E para retornar a posição original?

A habilidade em detectar e interpretar detalhes de uma cena visual é determinada pela capacidade do sistema visual em distinguir padrões de contraste (Campbell & Maffei, 1974). O contraste também pode ser entendido como a propriedade física do estímulo visual, sendo a magnitude da variação de luminância no estímulo relacionado com a luminância total de áreas adjacentes (Campbell & Maffei, 1974; Shapley & Enroth-Cugell, 1984). Isto é, mudanças na luminância do ambiente criam padrões de contraste que descrevem a maior parte da informação visual para o observador (Drew, 2005; Shapley & Enroth-Cugell, 1984).

A detecção de cenas visuais é influenciada por características dos objetos como padrões ou tamanho, em frequências espaciais, e o tempo de visualização do mesmo, em frequências temporais. Os estímulos existentes no ambiente compartilham características como intensidade da luz, pressão sonora, intensidade do gosto, pressão tátil, temperatura, etc., que são físicas, e características psicológicas que representam a interpretação subjetiva do mesmo (Bernstein, 2013).

Uma vez que as impressões subjetivas não podiam ser mensuradas diretamente a partir do estímulo, enquanto as físicas sim (luxímetro, por exemplo). Um dos motivos para o surgimento da psicofísica partiu da necessidade de estabelecer parâmetros fidedignos e replicáveis para avaliação e mensuração do funcionamento do SVH (Bernstein, 2013; Denis G. Pelli & Bex, 2013).

Avaliação Psicofísica Visual Humana

Gustav Theodor Fechner (1801-1887) apresentou em seu livro de 1860, "*Elemente der Psychophysik*", uma nova forma de estudar o comportamento do SVH. Nomeando e descrevendo alguns dos conceitos que utilizamos até hoje para mensurar limiares, trouxe

uma teoria funcional de descrição das relações entre aspectos físicos (nível de pressão sonora) e psicológicos (altura do som percebida) (Denis G. Pelli & Bex, 2013). Assim, as funções psicofísicas envolvendo estes aspectos seguem uma relação logarítmica onde uma curva é formada e cai à medida que a magnitude de um estímulo se aproxima de valor extremos (Figura 4). Adaptar uma função a uma curvatura gaussiana em escala logarítmica torna os dados simétricos e mais bem representativos da codificação neural (Dehaene, 2003).

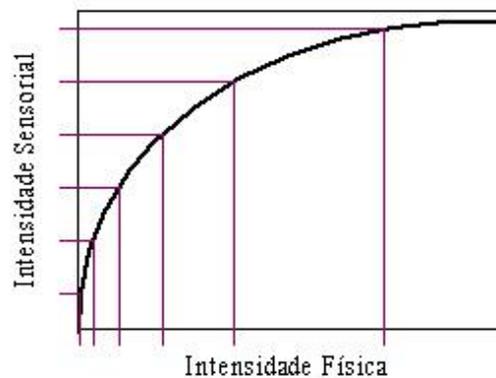


Figura 4. Esquematização de uma curva psicofísica em unidade logarítmica

Essa ideia foi satisfeita através da equação:

$$\text{Sensação} = \log(\text{Magnitude Física})$$

Equações de determinação do contraste variam à medida que o estímulo tem mudanças na propriedade. Para estímulos de padrões aperiódicos, a seguinte fórmula é usada:

$$C = \frac{L_{\text{Objeto}} - L_{\text{Fundo}}}{L_{\text{Fundo}}}$$

Para estímulos com áreas extensas, como letras, o contraste de Weber é indicado:

$$C = \frac{L_{\text{Max}} - L_{\text{Min}}}{L_{\text{Fundo}}}$$

Uma outra definição ainda é utilizada ao se tratar de estímulos periódicos como grades senoidais. É o contraste de Michelson:

$$C = \frac{L_{\text{Max}} - L_{\text{Min}}}{L_{\text{Max}} + L_{\text{Min}}}$$

onde L_{Objeto} é a luminância do objeto, L_{Fundo} é a luminância do fundo, L_{Max} luminância máxima e L_{Min} luminância mínima (Bex & Makous, 2002; D. G. Pelli & Farell, 1999; Denis G. Pelli & Bex, 2013).

O limiar de detecção do contraste é a quantidade mínima necessária para detectar corretamente um estímulo. Assim, sugere-se que o sistema visual não codifica o padrão de contraste de uma vez, mas decompõe um padrão complexo de imagem em componentes bidimensionais, com canais que respondem de acordo com a sua amplitude (R. L. DeValois & DeValois, 1990).

Função de Sensibilidade ao Contraste

A relação funcional entre a recíproca do limiar de contraste e frequências espaciais é denominada função de sensibilidade ao contraste (FSC) (Cornsweet, 2012). A FSC é considerada como o inverso da curva do limiar de contraste, estando relacionada com diferenças existentes entre picos e vales de comprimentos de ondas em um espaço coordenadas logarítmicas, por exemplo.

Neste sentido, o SVH possui alta sensibilidade quando um padrão precisa de pouco contraste para ser detectado. O inverso, baixa sensibilidade, quando o SVH precisa de alto valor de contraste para detectar o estímulo. A curva de sensibilidade ao contraste é o envelope de sensibilidade para uma série de canais que envolvem as vias M, P e K, cada um sensível a uma faixa restrita do espectro de frequências. Ou seja, representa a

sensibilidade de qualquer um destes sistemas em ser mais ou menos sensível em determinada frequência espacial (Figura 5) (DeValois & DeValois, 1990; Santos & Simas, 2001; Skottun, 2000).

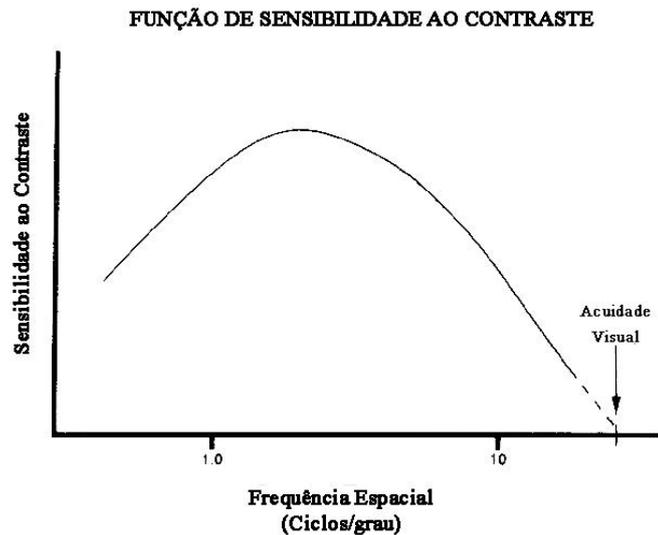


Figura 5. Típico exemplo da curva de função de sensibilidade ao contraste

Nesta figura, o eixo da abcissa representa as frequências espaciais por meio de ciclos por grau de ângulo visual enquanto o eixo da ordenada apresenta a porcentagem de contraste. Sendo utilizada em inúmeros estudos como indicador da habilidade do SVH em processar informações, a FSC é estimada através da apresentação de estímulos para o observador (Cools & D'Esposito, 2011; N. A. dos Santos & Simas, 2001; Slaghuis, 1998). A FSC de inúmeros limiares descreve uma curva em forma de U invertido, cujo pico se refere às frequências médias (de máxima sensibilidade humana), e as atenuações às frequências baixas e altas (Campbell & Maffei, 1974; N. A. dos Santos et al., 2003). A frequência de uma onda senoidal em um experimento visual é descrita por ciclos de grau de ângulo visual (Campbell & Maffei, 1974; Cornsweet, 2012; N. A. dos Santos & Simas, 2001).

Uma vez que a sensibilidade ao contraste responde a frequências baixas (atribuída a aspectos neurais), médias e altas (atribuída a aspectos ópticos e neurais), a FSC é considerada a descrição mais complexa do processamento visual (Wilson & Humanski, 1993). A FSC fornece o limiar entre o visível e invisível (Denis G. Pelli & Bex, 2013).

Deste modo, medidas psicofísicas de sensibilidade à luminância podem inferir o processamento visual, diferenciando o funcionamento mediado por cones e bastonetes, por exemplo (Denis G. Pelli & Bex, 2013).

Visão de Cores

Uma vez que as diferenças de luminância em uma cena visual permitem que o observador diferencie objetos, a cor adiciona uma outra dimensão perceptual que é imprescindível para aspectos subjetivos e de sobrevivência (Purves et al., 2001a). Do ponto de vista subjetivo, a cor dá um toque diferente em perceber e descrever o mundo em que vivemos. Mas o que é a cor? A cor que nós vemos é composta por quantum de partículas que formam comprimentos de ondas. Mais apropriadamente, a radiação eletromagnética descreve a sensibilidade espectral dos cones (Figura 6), fotorreceptores que contêm diferentes proteínas (rodopsina, iodoopsinas, etc) respondentes aos comprimentos de onda vermelho, verde e azul (Purves et al., 2001a).

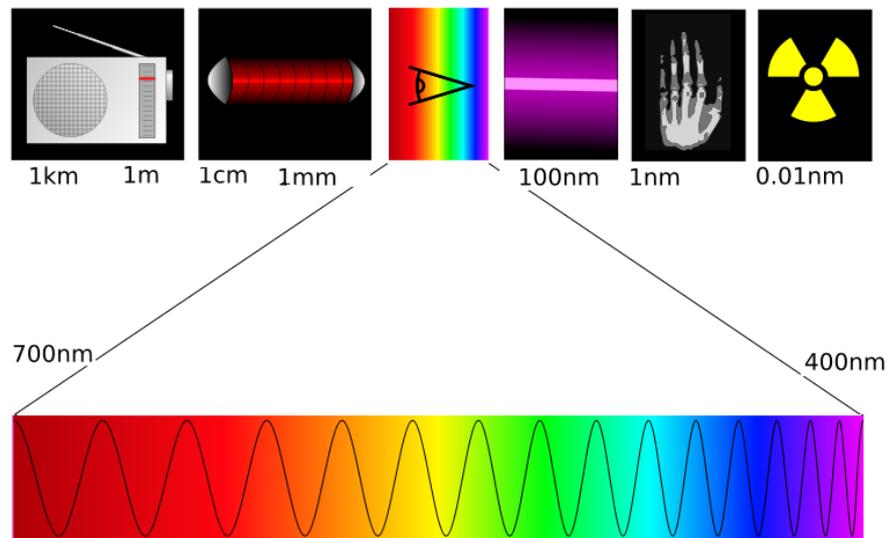


Figura 6. Espectro de cores. Retirado de: <http://www.fisica-interessante.com/fisica-ondas-cores.html>

De forma geral, as cores podem ser definidas de acordo com o espectro visível pelos humanos (Figura 7), que gira em torno de 390 (violeta) a 710 (vermelho) nanômetros (Nathans, Piatandra, Eddy, Shows, & Hogness, 1986). É importante mencionar que algumas espécies conseguem perceber comprimentos de ondas imperceptíveis aos humanos (Bruce et al., 2003; Srinivasan, 2010).

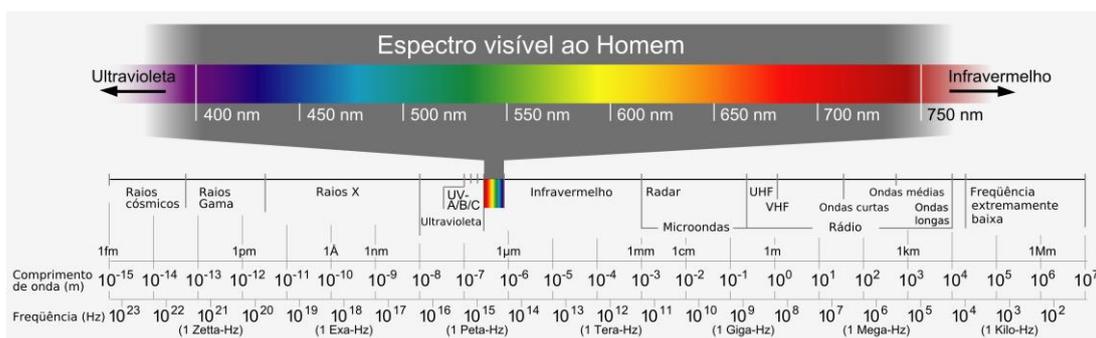


Figura 7. Espectro eletromagnético visível pelo olho humano. Retirado http://meteoropole.com.br/site/wp-content/uploads/2012/12/espectro_eletromagnetico.jpg

As cores podem ser compreendidas através de três propriedades ou dimensões: matiz (hue), luminância (brightness) e saturação (saturation) (Figura 8) (Fairchild, 2005).

A matiz pode ser entendida como o comprimento de onda que aparenta maior dominância; de modo geral, a matiz é o comprimento de onda onde o espectro de luz visível apresenta maior intensidade. A saturação é basicamente a pureza da cor, onde uma alta saturação denota um estímulo claro e uma dessaturação denota um estímulo mais escuro (Chalupa & Werner, 2004). A luminância (termo vezes apresentado como brilho) de uma cor depende da sensibilidade espectral, sendo a expressão da intensidade de energia como clara ou escura (Chalupa & Werner, 2004). Na visão escotópica, em baixo nível de luminância, a luz é detectada pelos bastonetes que são sensíveis a comprimentos de onda próximo a 500nm, tendo pouca influência na visão de cores. Em um dia ensolarado, por exemplo, a visão fotópica permite detecção da luz pelos cones que são sensíveis a vários comprimentos de onda. A visão mesópica ocorre quando cones e bastonetes provêm concomitantemente sinais para as células ganglionares retinianas (Chalupa & Werner, 2004).

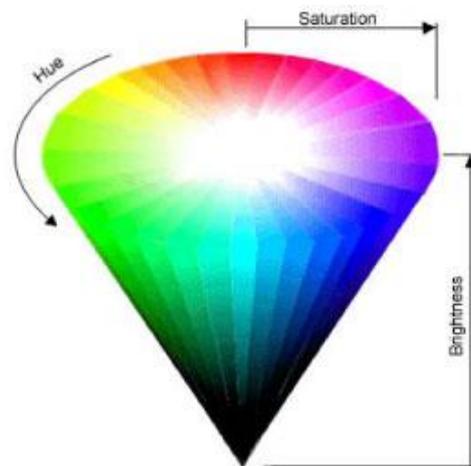


Figura 8. Esquematização do diagrama de cores. Retirado de Chalupa & Werner, 2004

A matiz pode ser percebida através das diferenças existentes em dois comprimentos de onda que provoquem uma diferença justamente notável, o mesmo princípio do limiar. A

percepção de saturação pode ser mensurada através da quantidade de brilho somada ao branco em um plano isocromático (Chalupa & Werner, 2004; Purves et al., 2001a). Por fim, a percepção de brilho varia em torno das funções de luminância adotada por cones e bastonetes (visão fotópica, mesópica e escotópica). De acordo com Kalloniatis e Luu (2011), o padrão de luminância percebido pelos humanos ocorre por volta de 555 nm, isto implica dizer que a retina humana é mais sensível a luz neste comprimento (Chalupa & Werner, 2004).

Talvez você se pergunte: 'Se os cones respondem aos comprimentos de onda vermelho, verde e azul-amarelo, como vemos outras cores?' Estudos de percepção de cores (Chalupa & Werner, 2004; Danilova & Mollon, 2012; Webster & Leonard, 2008) apontaram que durante a fase de adaptação neural, nossa retina realmente identifica as matizes vermelha, verde, amarelo-azul e o preto e branco. A partir dessas matrizes, outras cores são formadas e então comparadas e detectadas. Neste sentido, muito tem se falado a respeito da tridimensionalidade da percepção: preto x branco, vermelho x verde, e azul x amarelo, sendo que as demais cores seriam combinação destes eixos perceptuais (Chalupa & Werner, 2004; Danilova & Mollon, 2012; Webster & Leonard, 2008). De modo geral, a correspondência (*matching*) de cores ocorre quando duas ou mais cores primárias são somadas para produzir uma nova cor (Kernell, 2016).

As informações que temos hoje sobre a visão de cores advém de estudos pioneiros sobre anormalidades na visão (R. L. DeValois & DeValois, 1990; Wald & Brown, 1965). Anomalias visuais cromáticas referem-se à ausência ou alteração de um ou mais fotopigmentos (rodopsina, por exemplo) ou ao prejuízo no processamento de cor a nível cortical (DeValois & DeValois, 1990).

Sou Tricromata?

A visão normal, ou visão tricromata, se baseia na atividade e integração dos comprimentos de onda curto, médio e longo. As demais pessoas podem apresentar dicromacia que é uma condição recessiva baseada em duas formas: protanopia, em que todas as cores podem ser percebidas a partir das cores do verde e azul; Tritanopia, onde as cores não são percebidas com base nos comprimentos de ondas azul; e, deuteranotopia, onde as cores seriam percebidas com base nos comprimentos de onda azul e vermelho. Uma categoria adicional, a tricromacia anômala, funciona a partir da somação de cores utilizando os três comprimentos de onda, porém com valores de percepção diferentes dos utilizados pela maior parte das pessoas (Wald & Brown, 1965).

As anomalias podem ser obtidas a partir da genética ou de condições que afetam o SNC como por exemplo, catarata (Delahunt, Webster, Ma, & Werner, 2004), envelhecimento (Werner, Delahunt, & Hardy, 2004), neurite ótica (TROBE, BECK, MOKE, & CLEARY, 1996), migrânea (Shepherd, Hine, & Beaumont, 2013), acromatopsia (Heywood & Kentridge, 2003).

Espaço de Cores e Elipses de MacAdam

Espaço de Cores

O espaço de cores descreve o alcance de cores através da relação entre coordenadas cartesianas a cores de forma bidimensional ou tridimensional. Considerando as três propriedades das cores, o CIE (*Commission Internationale de l'Éclairage*) elaborou um sistema tridimensional usando vários comprimentos de onda para formar o espaço de cores (Mancuso, Neitz, & Neitz, 2006). O modelo CIE 1931 é desenhado para preencher o triângulo de Maxwell, usando proporções que variam de acordo com a cromaticidade.

Deste modo, este modelo ficou conhecido como diagrama de cromaticidade. O índice de discriminação de um dos eixos (X, Y ou Z) pode ser obtido a partir de uma cor em determinado eixo (vamos tomar X como exemplo) sobre a somatória dos três eixos (Kernell, 2016; Purves et al., 2001a):

$$X = \frac{X}{X+Y+Z}$$

Este primeiro diagrama foi plotado a partir da relação entre ordenada e coordenada, usando apenas luminância e cromaticidade. Isto é, o diagrama de cromaticidade CIE 1931 considera os eixos X e Y. Como demonstrado na Figura 9, a gama de cores visíveis pelos humanos formam uma curva em forma de U invertido, tal como a percepção de contraste (Mancuso et al., 2006; Paramei, 2012).

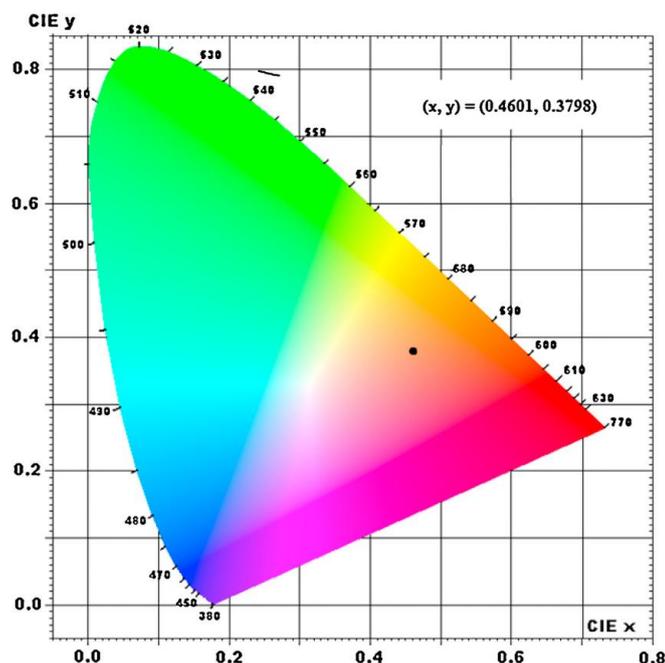


Figura 9. Diagrama de cromaticidade CIE 1931. Retirado de (Rao et al., 2015)

Devido às limitações deste diagrama, como a ausência de adicionar a última propriedade da cor, MacAdam (Hasrod & Rubin, 2015; Regan, Reffin, & Mollon, 1994) propôs um modelo natural de sensibilidade a diversas cores, resumando seus resultados

ao conceito da elipse de MacAdam (Hasrod & Rubin, 2015). Baseado neste estudo, o CIE desenvolveu novos diagramas, o CIE 1960 e CIE 1964. O diagrama que mais se aproximou do espaço de cores uniforme foi o CIE 1960 que utiliza as coordenadas $Lu'v'$, sendo uma transformação linear do diagrama CIE 1931. Utilizando a luminância (L) e duas proporções, u' e v' , a distância entre as cores no diagrama se aproximavam da realidade (Tkalcic & Tasic, 2003). Todavia, este diagrama comprimia as cores em um curto espaço, tornando as áreas desproporcionais.

Por volta de 1976, o CIE propôs o CIE 1976 (Figura 10) $Lu'v'$, através de uma transformação não-linear, baseado na curvatura gaussiana em um espaço cartesiano. A grande diferença entre este diagrama foi o maior balanço e proporção entre as distâncias de pontos no diagrama e a fidedignidade da cor ao mundo real (Hasrod & Rubin, 2015).

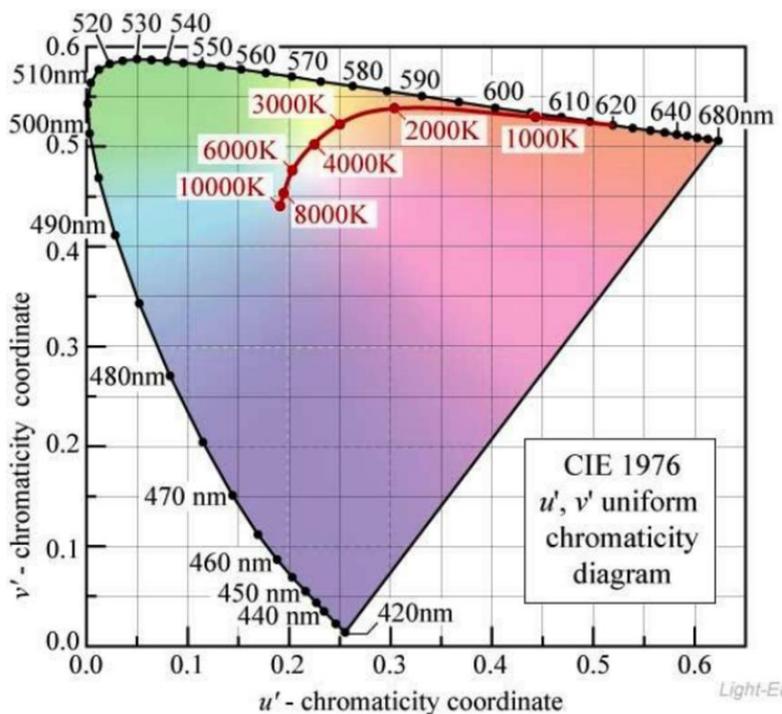


Figura 10. Diagrama de cromaticidade CIE 1976. Retirado de Druzik (2015).

Elipses de MacAdam e Espaço de Cores

Comumente, as elipses de MacAdam apresentam tamanho reduzido no espaço de cores. Deste modo, é possível que você veja elipses em uma escala maior, cerca de 7x ou 10x do tamanho original. Na Figura 11, temos um exemplo das elipses em maior escala.

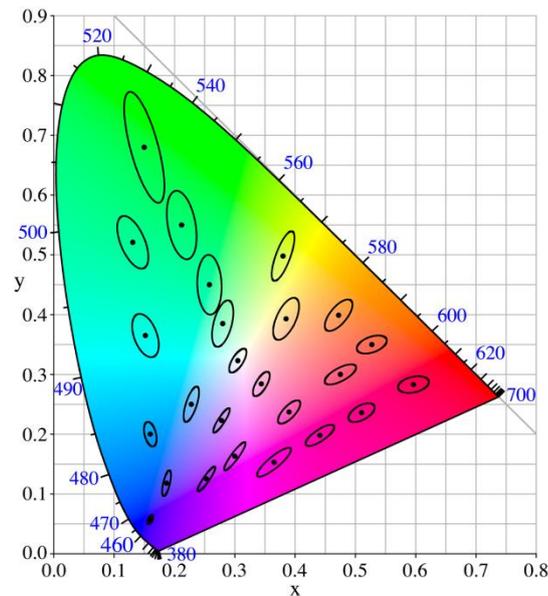


Figura 11. Elipses em escala maior, plotadas no espaço de cores CIE 1976 Retirada de <https://dot-color.com/tag/chromaticity-diagram/>

Ao descrever as elipses de discriminação como regiões no diagrama, que contém todas as cores discriminadas em função de todas as cores indiscriminadas, MacAdam formou um guia de mensuração de quão apurada é a percepção de cores de um indivíduo e pode ou não ser afetada por condições que atacam o SNC (Hasrod & Rubin, 2015; Paramei, 2012).

Métodos para mensuração da visão de cores

Placas Pseudoisocromáticas de Ishihara

As placas de Ishihara (Figura 12) inicialmente publicada em 1917, são compostas por estímulos pseudoisocromáticos construídos cuidadosamente para avaliar defeitos cromáticos como discromatopsia congênita (daltonismo) (Hasrod & Rubin, 2015; Ong, Ripley, Newsom, & Casswell, 2003). Composta por 24 ou 38 placas, os estímulos variam em saturação, matiz e brilho, com diâmetros que variam de um a cinco milímetros cada. O objetivo deste procedimento é a percepção correta do número existente no fundo. É fornecido ao participante cerca de três segundos, por placa, para resposta. Não é permitido que o participante toque ou faça algum traçado do número. Além disso, a sequência de apresentação é randômica e o escore normativo para visão normal é acertar mais de 12 placas. Os resultados classificam as alterações em moderada (protanomalia ou deutanomalia) e forte (protanopia ou detanopia) (Hasrod & Rubin, 2015).

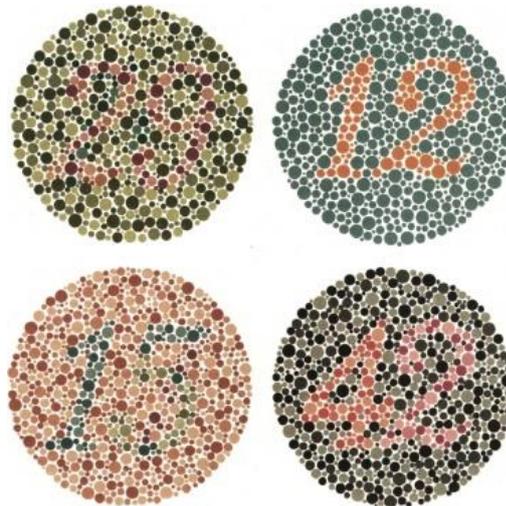


Figura 12. Modelos dos estímulos pseudoisocromáticos de Ishihara

Testes de Arranjo

Os testes de arranjo (Painel D15, D15 dessaturado, D28 de ROTH ou Farnsworth-Munsell) envolvem a organização de pastilhas de acordo com sua a matiz ou saturação. O teste Lanthony Dessaturado D15d (Figura 13) é um teste baseado em 15 matizes dessaturadas de *Munsell*. As pastilhas apresentam saturação diminuída e brilho aumentado (Verriest, 2012). A parte inferior dessas pastilhas contém a numeração de 1 a 15 que representa a sequência correta. Todas as fontes de iluminação precisam ser retiradas, exceto a da lâmpada que juntamente a um óculos de filtros azuis, proporciona a iluminação representativa da luz do dia. Além dos óculos, recomenda-se uso de luvas para evitar a danificação do matiz das pastilhas. As pastilhas são randomizadas e o papel do participante é ordená-las, seguindo uma progressão cromática (pastilhas com matizes próximas), a partir de uma peça fixa (Oliveira, 2015).

O teste não tem tempo estipulado e é realizado em três tentativas, sendo considerada a última. Os resultados do teste são plotados em um diagrama circular e a avaliação é feita baseada no número e orientação dos cruzamentos dos eixos protan, deutan e tritan (K. K. DeValois & Webster, 2011).



Figura 13. Teste Lanthony Dessaturado D15d

Teste de Cores de Cambridge (CCT)

O teste de cores de Cambridge (*Cambridge Colour Test - CCT*) é exemplo de um teste computadorizado, oferecendo a vantagem de ajustar variáveis de acordo com o participante. O CCT promove uma rápida triagem dos indivíduos para encontrar anomalias na visão de cores, podendo ser utilizado para examinar detalhadamente se estas devem-se a fatores congênitos ou adquiridos (Hasrod & Rubin, 2015).

O teste consiste em um estímulo em forma de C, chamado 'C' de Landolt, que muda sua cromaticidade de acordo com o fundo. O CCT é baseado no diagrama de cromaticidade CIE (1976) u'v' e apresenta dois protocolos de teste: Trivector e Elipse (Mollon & Regan, 2000).

O teste Trivector é breve e mensura limiares envolvendo os eixos protan, deutan e tritan (Figura 14). Utilizando método psicofísico da escada, o Trivector inicia o teste com estímulos de alta intensidade e vai modulando de acordo com as respostas obtidas. De acordo com Mollon & Regan (2000), os valores do Trivector para os eixos protan e deutan não devem exceder o valor de 100×10^{-4} em unidades do u'v' e o do tritan não deve exceder 150×10^{-4} unidades do u'v'.

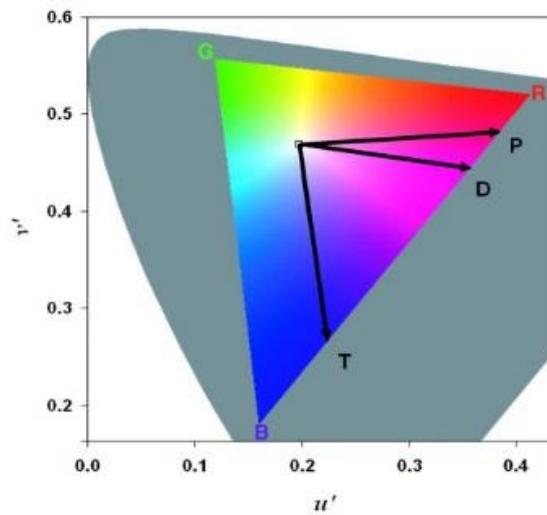


Figura 14. Exemplo da interface do teste Trivector. Retirado de Ventura e cols. (2002)

O teste da Elipse estima a discriminação de três elipses de MacAdam ao longo dos eixos de confusão para protan, deután e tritan (Figura 15). As coordenadas padrão encontram-se nos pontos (Paramei, 2012):

- Elipse 1 (elipse verde): $u' = 0.197$, $v' = 0.469$
- Elipse 2 (elipse vermelha): $u' = 0.193$, $v' = 0.509$
- Elipse 3 (elipse azul): $u' = 0.204$, $v' = 0.416$

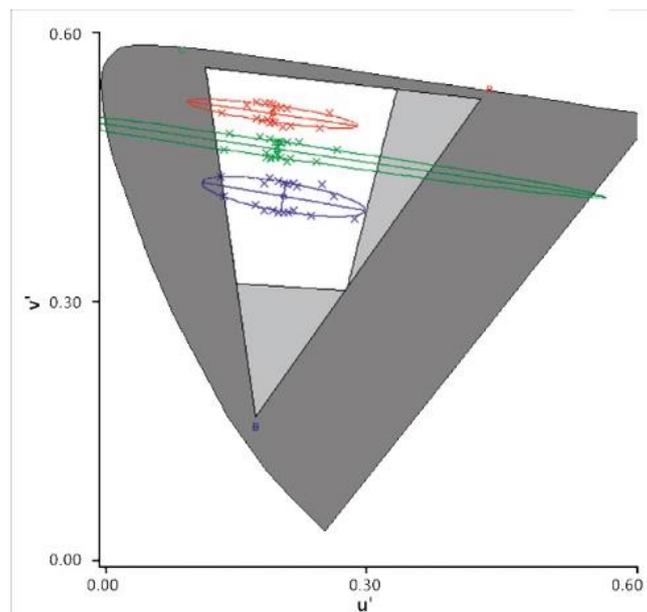


Figura 15. Exemplo da interface do teste Elipse. Retirado de (Mollon & Regan, 2000)

O funcionamento do CCT baseia-se na apresentação de estímulos pseudoisocromáticos como o C de *Landolt* variando em termos de matiz e luminância em uma das quatro direções dos pontos cardeais, tendo seu fundo composto por vários círculos de tamanhos, cor e luminância diferente. O propósito do CCT é fornecer estímulos que eliminem fator de aprendizagem ou dicas para os usuários, avaliando fidedignamente a discriminação de cores (Mollon & Regan, 2000; Paramei, 2012).

Desempenho Visual Humano

Anormalidades e patologias do SVH tem permitido aos pesquisadores realizarem dissecações não invasivas da estrutura e funcionamento do SVH normal (ADELMAN, 2013). Observar transtornos, em muitos casos, permite compreender processos normais, uma vez que as doenças podem ser consideradas uma versão 'reduzida' do funcionamento normal (Spillmann & Werner, 2012). A forma mais conhecida de estudo de anomalias do SV é a cegueira de cores (*color blindness*). Indivíduos com cegueira de cores apresentam baixo funcionamento dos cones, estruturas importantes para estabelecer uma relação logarítmica entre concentração de rodopsina e sensibilidade visual normal (Blakemore & Rushton, 1965; Rushton, 1965). A progressão ou remissão de um transtorno pode prover oportunidade rara de identificar e confirmar relações entre locais e funcionamento de receptores (R. L. DeValois & DeValois, 1990).

Bodis-Wollner e colaboradores (1990), observaram redução da sensibilidade ao contraste devido à baixa de dopamina. A terapia dopaminérgica recuperou a sensibilidade visual (Bodis-Wollner, 1990), através da regulação do feedback nas células horizontais alterando a configuração geral do campo receptivo destas células. A ideia básica é que

existem mecanismos neurofisiológicos que alteram o desempenho visual. A FSC e a discriminação de cores também podem ser utilizadas para avaliar prejuízos na percepção visual espacial provocados por doenças degenerativas, desmielinização das vias visuais ou lesões corticais (TROBE et al., 1996).

Como observado neste capítulo, a literatura aponta inúmeras contribuições da visão 'anormal' para compreensão dos mecanismos neurofisiológicos da visão normal. A compreensão da interação entre processamento visual e condições que afetam o SNC, como a EQZ, permitem descrever o funcionamento do SVH e das variáveis que existem entre eles. O desequilíbrio dos neurotransmissores e/ou a atuação de um fármaco influenciam diretamente no processamento visual, fato que será melhor discutido no Capítulo 3.

Capítulo 3: Esquizofrenia e Processamento Visual

O escopo do prejuízo das funções visuais básicas na esquizofrenia

A EQZ é um transtorno heterogêneo e com fisiopatologia bastante complexa, envolvendo a degeneração multissistêmica associada a alterações cognitivas (Mitchell & Dinan, 2010).

Durante as últimas décadas, muitos estudos têm reportado alterações cognitivas na EQZ, como atenção (Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012), memória (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009), linguagem (Pomarol-Clotet, Oh, Laws, & McKenna, 2008), e nas funções executivas (Kluwe-Schiavon, Sanvicente-Vieira, Kristensen, & Grassi-Oliveira, 2013). As alterações cognitivas são largamente consideradas no prognóstico da EQZ sobrepujando, inclusive, os sintomas clínicos (Green, 1996; Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2010). Ademais, as funções visuais básicas, como por exemplo a sensibilidade visual cromática e acromática, têm um diferencial por servirem de modelo *in vivo* para a compreensão da fisiopatologia do transtorno, capaz de sinalizar alterações na percepção visual antes mesmo do surgimento dos sintomas clínicos e cognitivos (K. K. DeValois & Webster, 2011; R. L. DeValois & DeValois, 1990). Além disto, o processamento visual é uma das portas de entrada para cognição (Hubel & Wiesel, 2004; Wurtz, 2009). Pois, pacientes com EQZ podem apresentar disfunções sensoriais antes mesmo de prejuízos como apatia, depressão, distúrbios do sono e demência (Yazbek et al., 2014).

Os prejuízos sensoriais englobam disfunção oculomotora, baixa sensibilidade olfativa, problemas auditórios e visuais. Estudos envolvendo a percepção visual têm identificado prejuízos na acuidade visual (Butler et al., 2005), sensibilidade ao contraste (Cadenhead, Dobkins, McGovern, & Shafer, 2013; Slaghuis, 1998), controle de ganho

(Blake et al., 2015), visão de cores (Blake et al., 2015; Shuwairi, Cronin-Golomb, McCarley, & O'Donnell, 2002), movimento ocular (Levy, Sereno, Gooding, & O'Driscoll, 2010), percepção de movimento (Y. Chen et al., 1999) e organização perceptual (Uhlhaas & Silverstein, 2005) e em tarefas que envolvem detecção de profundidade (Koethe et al., 2009).

Evidências de alterações no processamento visual

Pacientes com EQZ apresentam uma percepção subjetiva distorcida da realidade (Uhlhaas & Mishara, 2007). Cerca de 60% dos pacientes com EQZ apresentam prejuízos em tarefas visuais (Phillipson & Harris, 1985). Contudo os estudos são inconclusivos sugerindo que a percepção visual na EQZ é qualitativamente diferente, tanto em função dos aspectos visuais disfuncionais quanto da dimensão destes prejuízos (Cadenhead et al., 1997; Yoon et al., 2010b, p., 2010a).

A disfunção neural na EQZ estende-se para áreas relacionadas com a percepção, como o córtex temporal (Turetsky et al., 1995), córtex visual (Schultz et al., 2013) e tálamo (Cronenwett & Csernansky, 2010) sugerindo a existência de inúmeros prejuízos no processamento visual. A dificuldade de estabelecer as naturezas das anormalidades perceptuais faz com que seja difícil correlacionar se estas evidências são relacionadas a fatores visuais ou não-visuais.

A grande questão por trás do processamento visual na EQZ é que se têm início em alguma via visual a partir da retina, como poderiam estas alterações servirem de biomarcadores para a psicose?

Alterações retinianas representam a gênese dos prejuízos visuais?

Alterações estruturais ou funcionais na retina podem ser a chave da compreensão de modificações perceptuais na EQZ. Oclusões venosas da retina podem estar associadas com sintomas psicóticos na fase adulta, por exemplo (Silverstein & Rosen, 2015). Depleção de fotorreceptores, prejuízos na neurotransmissão e sintonização da retina também são fatores importantes (Li & Spaulding, 2016).

O Papel da Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor importante da retina presente, principalmente, nas células amácrinas e camada plexiforme interna (Brandies & Yehuda, 2008; Frederick, Rayborn, Laties, Lam, & Hollyfield, 1982). Existem dois tipos de células amácrinas envolvidas: (1) células do tipo 1 que fazem conexões sinápticas ascendentes com as células plexiformes internas, com ramificações no estrato pigmentoso, e (2) células do tipo 2, que apresentam espículas dendríticas sobre as células do tipo 1 (Kolb & Famiglietti, 1974; “Roles of Amacrine Cells by Helga Kolb – Webvision”, [s.d.]). A modulação sináptica nestas áreas ocorrem através da dopamina e do ácido gama-aminobutírico (GABA) (MASLAND, 2012). Em particular, a dopamina influencia a organização dos campos receptivos das células ganglionares e bipolares, modulando atividade física dos fotorreceptores (Frederick et al., 1982).

Em termos de campos receptivos ON e OFF, a retina apresenta receptores D₁ (responsável por respostas ON) e receptores D₂ (responsável por respostas OFF) e alterações dopaminérgicas decorrentes de fatores externos ou internos podem causar assimetria neste funcionamento. O excesso de dopamina nos receptores D₂ retinianos, por exemplo, podem levar a percepção de cor aguçada (fato que é observado em períodos após

o primeiro surto psicótico). Do outro lado, a redução de dopamina retiniana causa redução na discriminação de cores (Brandies & Yehuda, 2008; Popova & Kупenova, 2013).

Muito do que se sabe acerca da ação dopaminérgica retiniana advém de estudos com doença de Parkinson (DP) em animais (Bodis-Wollner, 1990; Djamgoz, Hankins, Hirano, & Archer, 1997) e humanos (Bulens, Meerwaldt, van der Wildt, & Keemink, 1989; Tian, Zhu, & Liu, 2011), onde este neurotransmissor apresenta-se em baixas concentrações (Tian et al., 2011). O uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos causam melhora no processamento visual, por exemplo (Bodis-Wollner, 1990).

Mas isto não se resume apenas a DP. Estudos mostram que a aplicação de antipsicóticos, mesmo em dose única, diminuíram os potenciais visuais evocados (PVE) em ratos saudáveis. Outro aspecto interessante é que pacientes medicados com antipsicóticos típicos, apresentando maior latência no PVE (Brandies & Yehuda, 2008), problemas na acuidade visual (Viertiö et al., 2007), sensibilidade ao contraste (Butler et al., 2005; Slaghuis, 1998) e visão de cores (Shuwairi et al., 2002).

Ainda sobre a dopamina, em resposta a estímulos em movimento, os cones produzem uma espécie de borrão (*blur*), que aumenta a informação que chega ao V1 sobre direção e orientação do movimento, mudanças em regiões, diferenciação de frequências espaciais e profundidade (Blake et al., 2015). É importante mencionar que muito do *input* que advém dos cones é dopaminérgico e, como supracitado, anormalidade retinianas dopaminérgicas podem contribuir para inúmeros prejuízos visuais na EQZ. A ideia básica é que as alterações retinianas resultariam em um sinal intensificado, degradado ou com ruídos que se propagaria até o NGL e V1, dependendo da anormalidade (Blake et al., 2015; Butler et al., 2005).

Neste contexto, não está claro se as alterações seriam repercussões da EQZ ou um efeito do bloqueio de receptores dopaminérgicos pela medicação antipsicótica. Baseado nessa pergunta, pesquisadores optaram por observar relação de antipsicóticos na acuidade visual, sensibilidade ao contraste e visão de cores de pacientes esquizofrênicos (Bulens, Meerwaldt, Van der Wildt, & Van Deursen, 1987; Cadenhead et al., 2013; Yue Chen et al., 2003; Harris, Calvert, Leendertz, & Phillipson, 1990; Kéri, Antal, Szekeres, Benedek, & Janka, 2002). Os poucos achados apontam que, em geral, os pacientes que fazem uso de antipsicóticos típicos apresentam menor desempenho no processamento visual. Todavia, as metodologias apresentadas não são conclusivas. Alguns estudos utilizam uma amostra reduzida, não excluem variáveis intervenientes (como depressão, ansiedade, presença de outros medicamentos, tempo de morbidade, etc.) ou não apresentam a possibilidade de replicabilidade.

Considerando as vias de projeção dopaminérgica, a maior concentração dessa monoamina restringe-se as vias corticolímbicas. Já no córtex visual, a atividade dopaminérgica é baixa. (Brandies & Yehuda, 2008). Desta feita, sugere-se que os prejuízos visuais na EQZ tenham início, de fato, na retina ou no NGL (Brandies & Yehuda, 2008). A diminuição na atividade metabólica no córtex visual causa diminuição do fluxo sanguíneo, consumo de oxigênio, utilização de glicose e metabolismo oxidativo mitocondrial. Sugere-se que este fator está atrelado ao hipometabolismo glutamatérgico (Fujishiro et al., 2012) que pode ter gênese através da depleção dopaminérgica nos núcleos da base. Esta depleção, tal como no Parkinson, explica, em parte, os prejuízos no processamento de movimento (Brandies & Yehuda, 2008; Cools & D'Esposito, 2011). A redução dopaminérgica no sistema nervoso periférico pode contribuir para prejuízos na reatividade

pupilar, tendo um feedback negativo com a atividade oculomotora (de Souza, Kalloniatis, Polkinghorne, McGhee, & Acosta, 2012).

E o glutamato?

O glutamato, um dos principais neurotransmissores encontrado na retina (de Souza et al., 2012), é o único ou principal *output* dos fotorreceptores (Copenhagen & Jahr, 1989), também sendo liberado pelas células bipolares e ganglionares. Além disso, sabendo que a desregulação do NMDA é encontrada na EQZ e o glutamato é modulado pelos receptores NMDA, o aumento deste neurotransmissor causa hipoatividade do receptor. A hipoatividade do NMDA, por sua vez, aumenta liberação dopaminérgica (Massey & Miller, 1990; Moghaddam & Javitt, 2012b) causando alterações perceptuais como alucinações. Estudos com indução de cetamina corroboram este fato (Antal, 1979).

De modo geral, quanto menor for o nível de glutamato, possivelmente maior será o aumento de dopamina. Obviamente as alterações glutamatérgicas retinianas na EQZ não se resumem ao aumento de dopamina. O excesso de glutamato, *per se*, causa neurodegeneração, devido efeito neurotóxico nas células ganglionares (Silverstein, Moghaddam, & Wykes, 2013). O afinamento da retina decorre da perda de axônios das células ganglionares, e o encurtamento significativo nas regiões parafoveais têm sido observado, principalmente, em pacientes com alucinações sem demência (Silverstein et al., 2013).

As anormalidades glutamatérgica na EQZ podem ser explicadas a partir de quatro potenciais alvos: (1) piora do funcionamento dos receptores NMDA, através da diminuição dos níveis de glicina, expressado em neurônios GABAérgicos; (2) piora do funcionamento dos interneurônios GABAérgicos a partir do antagonismo de receptores como Trk1 ou M1;

(3) piora da sincronia GABAérgica e glutamatérgica em neurônios de projeção através do alcance de receptores adrenérgicos; e (4) aumento da hiperfunção glutamatérgica a partir do antagonismo de receptores AMPA (Stone, 2011)

Alterações no Processamento Visual Primário

Prejuízos no processamento visual primário na EQZ já vem sendo documentados a um certo tempo (Silverstein & Rosen, 2015), apontando a existência de prejuízos nas vias M, P e K. Além disso, pacientes com EQZ apresentam prejuízos na percepção de movimento (Martínez et al., 2008; Tso, Carp, Taylor, & Deldin, 2014) que estão associados com a redução do funcionamento da via M. Apesar da via P poder responder, às vezes, a estímulos de baixo contraste, a via M tem supremacia no processamento de baixo contraste; alterações nesta via estão presente em qualquer condição da EQZ, independente do uso de medicação ou do tempo de doença (Silverstein et al., 2013). Martinez e colaboradores ((Martínez et al., 2008) utilizaram ressonância magnética funcional e observaram que os paciente apresentam diminuição na atividade da via M e consequente diminuição da percepção de frequências espaciais baixas em áreas dos lobo parietal e temporal.

Os prejuízos encontrados na via M podem ter sido influenciados pela atenção? Pouco provável. Diferentes técnicas como estudo psicossomático (Legge, 1978), eletroencefalograma (Lalor, De Sanctis, Krakowski, & Foxe, 2012), ressonância magnética (Javitt, 2009), perimetria de frequência duplicada (Lima, Gracitelli, Paranhos Junior, & Bressan, 2013) e psicofísica visual (Shoshina & Shelepin, 2015) apontam a existência destas alterações.

Avaliação das funções visuais básicas na EQZ

Campo Visual

De inúmeras informações existentes em uma cena visual, o SVH consegue processar apenas partes ou alguns informações por vez (Matsuda, Matsui, Tonoya, Ebihara, & Kurachi, 2011). Com isto, há a necessidade de movimentar os olhos para alcançar os estímulos que são relevantes para o indivíduo. Movimento atípico dos olhos podem servir como endofenótipos para condições como a EQZ. Observar estas alterações em parentes de primeiro grau permite a identificação de marcadores genéticos para EQZ mesmo na ausência do aparecimento de sintomas clínicos. (Lalor et al., 2012; Matsuda et al., 2011).

Apesar de uma gama de estudos apresentarem prejuízos nos movimentos oculares, poucos explicitaram o papel do campo visual na EQZ. Podendo ser avaliado na forma de tarefas de detecção, identificação ou localização de estímulos, o campo visual é uma função importante da precisão dos movimentos oculares (Matsuda et al., 2011).

Considerando a hipótese de assimetria hemisférica na EQZ, Matsuda e colaboradores (2011) avaliaram o campo visual em pacientes com EQZ através de 5 pontos de distância do campo visual: 25, 10, 7, 5 e 2.5°. Observou-se que o grupo com EQZ apresentou menor tempo de reação nas respostas, mas não houve diferença nos campos visuais, pelo menos até 25 graus. Neste estudo, não foram observadas influências do tipo de medicação no tempo de reação. Por exemplo, pacientes fazendo uso de fenotiazinas apresentaram similar tempo de reação das tarefas em comparação aos grupos sem utilização de medicação e controles. Os autores afirmam que estes resultados, tal como a disfunção observada no hemisfério esquerdo, independem das tarefas apresentadas

ou da medicação. No entanto, o estudo apresenta lacunas metodológicas como controle de variáveis intervenientes como atenção, fadiga, a própria média do campo visual entre pacientes e uma curta distância de observação (25°). Mesmo com suas limitações, como ter uma amostra pequena, este estudo torna-se importante à medida que permite compreender um pouco mais da lateralização cortical na EQZ.

Estudos avaliando campo visual observaram que a via M apresenta funcionalidade similar em ambos os hemisférios cerebrais, tornando possível tomar como ponto futuro de discussão se os prejuízos observados em frequências espaciais mais altas podem ser decorrentes dessa disfunção hemisférica na EQZ. Gracitelli e colaboradores (2013) observaram que pacientes com EQZ apresentaram redução global nas médias do campo visual, indicando que a sensibilidade das fibras que cruzam o quiasma óptico foram menores do grupo de pacientes com EQZ em comparação aos controles (Gracitelli, Vaz de Lima, Bressan, & Paranhos, 2013).

No entanto, sabe-se que a presença de glaucoma ou outra retinopatia advinda de efeitos adversos da medicação - ou até mesmo da própria condição - podem causar alterações nos campos visuais.

Rastreamento do Movimento Ocular

Os estudos envolvendo rastreamento do movimento ocular (ou prejuízos no movimento ocular) em pacientes com EQZ usam classificações qualitativas ou quantitativas. As classificações qualitativas são baseadas na correspondência entre a posição do olho e o alvo, dicotomizando os movimentos em normais ou anormais, ou utilizando escalas ordinais para explicar a variação de alterações no rastreamento de posição. As medidas quantitativas incluem as frequências de parada de movimento ocular, logaritmo

natural da razão sinal-ruído, erro quadrado médio e total de sacadas. Estas medidas estabeleceram, pois, uma relação fidedigna entre prejuízos no movimento ocular em esquizofrênicos e seus parentes (Armstrong, 2011; Drew, 2005; Levy et al., 2010).

Mudanças oculomotoras podem ser observadas em pacientes com EQZ. Latência, velocidade e amplitude são reduzidas, produzindo sacadas hipo- ou hipermétricas (Blake et al., 2015). Efeitos adversos dos antipsicóticos podem causar *parkinsonismo*, levando a anormalidades como o nistagmo desencadeado pelo olhar excêntrico (*gaze-evoked nystagmus*), supressão anormal do reflexo vestibulo-ocular e aumento no diâmetro pupilar (Blake et al., 2015).

Prejuízos no movimento ocular são uma das características mais proeminentes como marcadores psicobiológicos da EQZ. Inúmeros estudos apontaram que tanto os parentes de primeiro grau quanto os pacientes apresentam alterações em componentes como inspeção visual, sacadas e fixações (Blake et al., 2015; Levy et al., 2010).

Obviamente estes prejuízos são maiores em pacientes com EQZ, independente da heterogeneidade da amostra.

Um dos estudos mais proeminentes de (Sweeney et al., 1994) apontou que fatores como atenção e inibição tem papel fundamental no prejuízo de pacientes com EQZ em tarefas de rastreamento do movimento ocular. Os autores hipotetizaram que, de fato, as funções executivas estão comprometidas e advém das relações com a sintomatologia. Este estudo apontou que os prejuízos observados nesta população são muito maiores do que os prejuízos observados em outros transtornos, por exemplo. De modo geral, os pacientes com EQZ apresentaram maior número de movimentos de perseguição, anormalidades nos movimentos de perseguição suave e conseqüente maior número de sacadas.

O estudo dos movimentos oculares claramente apontam para prejuízos oculomotores (Fox, Fox, Raichle, & Burde, 1985; Levy et al., 2010). Ainda que alguns componentes do movimento ocular, como a perseguição suave, sejam atribuídos à disfunção no lobo frontal, sabe-se que os movimentos sacádicos dependem de uma rede neural complexa envolvendo várias áreas corticais como o córtex parietal posterior, núcleos da base e colículo superior (Fox et al., 1985). Deste modo, sacadas voluntárias, tal como involuntárias, envolvem processos cortico-subcorticais. Em pacientes esquizofrênicos, observa-se uma existência de maior número de sacadas, com maiores erros aos estímulos-alvo de estudo e aumento na latência das sacadas involuntárias.

Em outro estudo bastante conhecido, (Holzman, Solomon, Levin, & Wateriaux, 1984) observaram redução global no número de sacadas e em movimentos de perseguição suave em pacientes com EQZ, sugerindo possíveis relações com atenção e prejuízos na memória operacional. Contrário às expectativas, neste estudo também não foram encontradas relações entre uso de medicação e o desempenho nos testes.

Estudos mais recentes envolvendo rastreamento do movimento ocular apontaram que algumas áreas visuais corticais responsáveis pelo processamento de movimento e profundidade, como as áreas MT e V5, tem papel fundamental na compreensão dos prejuízos (Asgharpour, Tehrani-Doost, Ahmadi, & Moshki, 2015; Bortolon, Capdevielle, Salesse, & Raffard, 2016; Roux, Passerieux, & Ramus, 2015). Pois, a presença de lesões ou uso crônico de medicação podem causar anormalidades nestas áreas, diminuindo tempo de resposta e aumentando número de sacadas (Levy et al., 2010).

Processamento de movimento

O estudo do processamento de movimento na EQZ foi inicialmente inspirado pela busca dos mecanismos perceptivos responsáveis pela disfunção do rastreamento ocular associada ao transtorno mental. Para dar suporte à percepção do movimento em alguma cena visual, o SVH desenvolve uma capacidade especial para o processamento de informação de movimento (Nakayama, 1985). Esta capacidade compreende a codificação de características de movimento (como velocidade e direção) e integração de sinais espaço-temporais distribuídos (como movimento coerente).

A integração da informação visual através do espaço e do tempo é um componente inerente ao processamento de movimento. Este domínio visual proporciona uma oportunidade para estudar os mecanismos corticais responsáveis pela integração de sinais espaço-temporais em níveis perceptivos básicos (Y. Chen, 2011). O movimento coerente, que representa um destes níveis básicos consiste em 2 componentes: (a) um gerado a partir de um grupo de pontos distribuídos espacialmente movendo-se coerentemente ao longo de uma direção (sinal); e (b) outro gerado a partir de um grupo diferente de pontos superpostos movendo-se em direções aleatórias. Vários estudos examinaram a detecção de movimentos coerentes na EQZ (Y. Chen, Nakayama, Levy, Matthyse, & Holzman, 2003; Stuve et al., 1997). Os pacientes geralmente apresentaram resultados mais baixos ao realizar esta tarefa e necessitaram de níveis mais altos de amplificação do sinal de movimento para alcançar níveis similares de precisão (limiares elevados) em comparação com os controles.

O processamento de movimento é normalmente mediado no córtex posterior (regiões estriadas e extraestriadas) (Maunsell & Newsome, 1987). Em particular, a área MT no córtex extraestriado responde seletivamente a sinais de movimento e, conseqüentemente, é identificada como um centro para processamento de movimento visual (Y. Chen, 2011).

(Hong et al., 2009) observaram que quando não há tempo suficiente para um feedback oculomotor que influencie a percepção, os pacientes com EQZ acabam por ter desempenho similar a indivíduos saudáveis em tarefas que avaliam velocidade e discriminação. Para indivíduos não treinados manter a fixação é difícil não iniciar movimentos oculares na presença de um objeto dominante em movimento no campo visual. Os autores argumentaram que a similaridade nos resultados não pode ser explicada apenas porque o teste foi bem explicado, uma vez que não houve correlação significativa entre a frequência de movimento ocular durante o teste de discriminação de velocidade e a latência de iniciação ou aceleração durante a busca normal. Conclui-se, assim, que o processamento de movimento e discriminação de velocidade são duas condições independentes na EQZ.

No entanto, como supracitado, a EQZ é um transtorno heterogêneo e com degeneração multissistêmica, podendo afetar diretamente as vias que processam velocidade, movimento e profundidade. Assim, anormalidades na percepção de movimento observada na EQZ pode não ser primariamente um problema de processamento de movimento da retina, nem um problema do movimento do olho em si, mas um prejuízo integrado.

Sensibilidade ao Contraste de Luminância

Utilizando medidas de sensibilidade ao contraste, os autores demonstram que pacientes com EQZ apresentam disfunções na percepção de movimento, orientação e detecção de contraste. Slaguis (Slaghuis, 1998) encontrou redução na sensibilidade ao contraste em esquizofrênicos, sem alterações na percepção de movimento. Ao replicar o estudo, Kéri e colaboradores (Kéri et al., 2002) encontraram prejuízos em frequências

espaciais, mas melhora em frequências temporais. Neste trabalho, o uso de método de escolha alternativa com duas alternativas temporais, diferente de outros métodos utilizados nos estudo supracitados, aponta um resultado mais refinado do desempenho dos pacientes nestas tarefas.

Por outro lado, Chen e colaboradores (Y. Chen et al., 1999), utilizando método de escolha forçada com duas alternativas espaciais, observaram uma forte relação da ação dos antipsicóticos na percepção de movimento através da detecção de contraste.

Avaliação de pacientes não medicados, mostrando maior sensibilidade ao contraste, e medicados que mostraram diminuição da sensibilidade ao contraste, permite traçar um paralelo da relação dos antipsicóticos com receptores dopaminérgicos e alterações visuoperceptuais. Todavia, lapsos metodológicos indeterminam essa correlação e suscitam questionamentos da relação entre prejuízos nas vias M e P e a sintomatologia da EQZ (Bernt Christian Skottun, 2000).

Visão de Cores

A ausência de estudos conclusivos sobre a visão de cores na EQZ torna difícil compreender a relação entre transtorno, medicação e alterações perceptuais. Todavia, o estudo de (Shuwairi et al., 2002) apontou que o uso de antipsicóticos pode causar alteração global na discriminação de cores.

Estudar a visão espacial através do contraste de luminância e discriminação de cores é importante pois permite compreender a quantidade mínima de energia necessária que um determinado grupo de células consegue processar, detectar ou identificar estímulos. Com isto, pode-se entender as alterações causadas pelo transtorno e sua cronicidade do processamento visual.

Capítulo 4: Desenho do Estudo

Justificativa

A EQZ é um dos mais complexos transtornos neuropsiquiátricos que envolvem não só a cognição, mas também os níveis de processamento perceptuais (Li & Spaulding, 2016). Os prejuízos visuais decorrentes da EQZ devem-se ao desequilíbrio funcional de neurotransmissores causando alterações estruturais corticais, que são diretamente influenciadas de acordo com o tempo de acometimento. Pacientes com maior tempo de cronicidade da doença tendem a ter uma piora no processamento visual em detrimento de pacientes que acabaram de ter um surto psicótico, por exemplo (Blake et al., 2015). Deste modo, a classe de medicação utilizada e o tempo de acometimento da doença são variáveis que podem influenciar na qualidade do processamento visual.

O uso da avaliação psicofísica visual visa isolar vias ou mecanismos envolvidos no processamento que seja mais sensível e permita traçar paralelos compreensíveis acerca do funcionamento visual (R. L. DeValois & DeValois, 1990). Sendo uma das maiores portas de entradas para a cognição, a percepção visual é uma importante medida que permite ao indivíduo estabelecer padrões subjetivos para inúmeras funções como memória, aprendizagem, linguagem e funcionamento social (Goldstein, 2009). Diferenças de luminância, matiz e saturação entre objetos permitem que estímulos sejam detectados e processados, tomando significância cortical e dando o toque subjetivo ao processamento visual humano (K. K. DeValois & Webster, 2011).

As alterações funcionais na EQZ podem manter-se estáveis durante toda a vida do paciente ou evoluir para um quadro demencial em alguns indivíduos acometidos pelo

transtorno (Heaton et al., 1994). É importante destacar que o tipo de medicação, junto ao tempo de acometimento do transtorno pode afetar diretamente a visão espacial devido às diferenças na afinidades aos neurorreceptores (Li & Spaulding, 2016). Por fim, compreender a relação entre estas variáveis é de suma importância, pois pode-se isolar mecanismos e identificar as repercussões da EQZ sobre a fisiologia do processamento visual.

Enquanto alguns autores demonstraram a ausência de efeitos da medicação na sensibilidade ao contraste de luminância e visão de cores (Blake et al., 2015; Kéri et al., 2002), estudos apontam para uma nova direção onde a classe medicamentosa é uma variável importante para redução no processamento de contraste (Yue Chen et al., 2003; Nogueira & Santos, 2013).

Neste sentido, o presente estudo torna-se importante para uma possível compreensão acerca dos possíveis efeitos da ação farmacológica dos antipsicóticos no processamento visual.

Objetivos

Objetivo Geral

Verificar a sensibilidade ao contraste para estímulos visuais acromáticos e cromáticos em pacientes com EQZ medicados.

Objetivos Específicos

- Medir a curva de sensibilidade ao contraste em pacientes e em voluntários saudáveis através de método psicofísico;

- Mensurar a sensibilidade de luminância para detectar comprimentos de onda curto (azul), médio (verde) e longo (vermelho) entre pacientes medicados e voluntários saudáveis utilizando o CCT;
- Medir a discriminação de cores para os eixos verde, vermelho e azul em pacientes e em voluntários saudáveis utilizando o teste Lanthony D15-d;
- Comparar o desempenho de pacientes usando antipsicóticos típicos e atípicos;
- Correlacionar as variáveis biosociodemográficas (idade, sexo e escolaridade) com o desempenho nos testes realizados;

Hipóteses

1. Considerando que a EQZ pode afetar o processamento visual de contraste (Blake et al., 2015; Shoshina & Shelepin, 2015). Espera-se que:
 - 1a. Os participantes com EQZ apresentem menor desempenho na detecção do contraste de luminância acromática;
 - 1b. Os participantes com EQZ apresentem menor discriminação no teste das matizes;
 - 1c. Os participantes com EQZ apresentem menor discriminação de cores para os eixos verde, vermelho e azul.
2. Considerando que a classe de medicamentos utilizados no tratamento da EQZ pode interagir com o processamento visual de contraste (Yue Chen et al., 2003; Shuwairi et al., 2002). Espera-se que:
 - 2a. Os pacientes recebendo medicação típica apresentem menor desempenho na detecção do contraste de luminância em comparação aos que recebem medicação atípica.
 - 2b. Os pacientes recebendo medicação típica apresentem menor discriminação de cores em comparação aos recebendo medicação atípica.

3. Considerando que fatores biosociodemográficos e clínicos podem estar associados a um menor desempenho nas tarefas comportamentais (Blake et al., 2015). Espera-se que:

3a. Características como idade, sexo e escolaridade podem estar relacionados ao baixo desempenho nas tarefas de detecção de contraste e discriminação de cores

Material e Métodos

Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo quase-experimental, retrospectivo não concorrente e com período de seguimento transversal.

Local do Estudo

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC), Departamento de Psicologia, Centro de Ciências Humanas e Letras, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus I, Brasil. As paredes do laboratório são homoganeamente cinza para melhor controle da luminância durante os experimentos.

Cálculo Amostral

Trata-se de uma amostra não-probabilística, onde o "N" estatístico de cada participante é obtido a partir do número de reversões ou valores de máximos e mínimos de contraste. Todavia, adotou-se um número mínimo para cada grupo de pacientes baseado no cálculo amostral simples (Charan & Biswas, 2013). De acordo com estudos prévios, a incidência da EQZ é de 1% da população mundial (Collin et al., 2016; Silverstein et al., 2013). Baseado nisso, estabeleceu-se o índice de precisão de 95% considerando os 5% de possibilidade de erro do tipo I.

$$N \text{ amostral} = \frac{(Z_{\frac{n-1}{2}})^2 p(1-p)}{d^2}$$

Onde,

$Z_{\frac{n-1}{2}}$ = Valor correspondente a um nível de precisão de 95% ($p < .05$). Sendo 1.96 o

valor para considerar significativo abaixo de $p < .05$ e 2.58 para $p < .01$. Desde modo, utilizou-se o padrão de 0.05

p = Proporção esperada da população baseada em estudos anteriores

d = Margem de erro de .05%

Deste modo, este cálculo sugere a necessidade de pelo menos 15 pacientes em cada grupo para detectar possíveis diferenças significativas.

Recrutamento

Após encaminhamento, os participantes foram recrutados do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Caminhar e Gutemberg Botelho. O CAPS é um serviço de saúde comunitário para tratamento de pessoas com transtornos mentais e condições graves que justifiquem a permanência em um dispositivo de atenção diária, personalizado e promotor da vida.

Após triagem, os participantes que atenderam os critérios de elegibilidade foram encaminhados ao LPNeC. A participação na pesquisa se deu através de duas etapas: (1) anamnese básica, e (2) realização dos testes psicofísicos em uma tela de computador.

Os pacientes foram indicados de acordo com o tempo de acometimento da doença, tipo de medicação, quantidade de surto e presença de medicações adicionais (dose terapêutica ou não).

A participação foi voluntária mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba sob CAAE nº 58677116.7.0000.5188 (Anexo 1). O presente estudo está de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata de diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos e que garante a confidencialidade e anonimato dos dados obtidos do participante durante e depois da pesquisa realizada.

Participantes

Participaram do estudo 45 indivíduos. Os participantes foram divididos de acordo com o grupo de interesse: 15 faziam uso de antipsicóticos típicos (GE-T), 15 faziam uso de antipsicóticos atípicos (GE-AT) e 15 eram indivíduos saudáveis (GC). Os participantes apresentavam escolaridade similar ($M = 9,53$ anos; $DP = 2,38$ anos) e faixa etária entre 21 e 45 anos ($M = 35,71$; $DP = 7,83$ anos).

Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão:

Os pacientes foram diagnosticados e indicados, de forma cega ao desenho experimental, por psiquiatras do CAPS através do CID-10 para diagnósticos do tipo EQZ (F20) e Transtorno Esquizofreniforme (F20.81). Os pacientes do GE-T faziam uso de haloperidol ($n = 8$), levomepromazina ($n = 4$), clorpromazina ($n = 2$) e loxapina ($n = 1$). Os pacientes do GE-AT faziam uso de risperidona ($n = 10$), olanzapina ($n = 4$) e quetiapina ($n = 1$). Todos estes pacientes faziam uso das medicações por pelo menos um mês (≥ 21 dias, que é o período de adaptação à droga). Os participantes saudáveis foram contatados e recrutados na Universidade Federal da Paraíba e não apresentaram transtornos do eixo I ou

II, avaliados pela versão breve da *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (Amorim, 2000), nem doenças cardiovasculares, uso de alguma medicação psicotrópica ou histórico de transtornos na família. Critérios de inclusão para todos os grupos foram adotados: (1) idade entre 21 e 45 anos (uma vez que os efeitos da maturação ou envelhecimento afetar os resultados)(Faubert, 2002); (2) acuidade visual normal ou corrigida 6/6 (20/20); (3) ambos os sexos; (4) ausência de histórico de discromatopsia congênita (Ishihara, 1972) ou retinopatia (Wald & Brown, 1965).

Critérios de Exclusão:

Foram excluídos do estudo os participantes que apresentaram: (1) histórico de abuso de substância, (2) histórico de epilepsia; (3) histórico de trauma cranioencefálico; (4) histórico de contato com substâncias como solventes químicos; (5) doença conhecida do tipo autoimune ou AIDS; (6) alguma síndrome demencial; e, (6) não quisessem, por qualquer motivo, participar da pesquisa. Para o grupo de estudo, especificamente, adotou-se alguns critérios adicionais como: (1) apresentar alguma comorbidade (demência, depressão ou ansiedade); (2) fazer uso de clozapina por mais de 1 ano (uma vez que seu uso crônico tem ação deletéria na cognição); e, (3) apresentar instabilidade (condição refratária ou surtos frequentes).

Informações como o histórico clínico, presença de doenças neurológicas na família ou depressão e ansiedade foram coletadas pelo responsável da pesquisa através do diagnóstico clínico fornecido pelos psiquiatras e por meio de uma breve anamnese (Apêndice B).

Viés de atrito

Considerou-se como viés as seguintes condições: (a) indisponibilidade de locomoção até o laboratório; (b) incapacidade de completar os testes; (c) apresentar algum surto durante a participação no estudo; (d) fazer uso de duas classes de antipsicóticos diferente; (e) fazer uso de fármacos adicionais como benzodiazepínicos, antiparkinsoniano, antidepressivo ou anticolinesterásicos; e (f) fadiga.

Como estratégia de aderência ou compensação à participação no estudo, ofertou-se traslado da residência do participante até o laboratório (quando não era possível recrutá-lo do CAPS). Além disso, optou-se por escolher indivíduos que realizaram exame de fundo de olho recente ou não apresentavam prejuízos como baixa acuidade visual ou defeito no campo visual.

Para evitar intercorrências devido ao uso de duas classes de antipsicóticos diferentes, houve contato prévio com os psiquiatras a fim estimar se uma das drogas correspondia apenas a dose terapêutica mínima (uso de um antipsicótico em doses baixas para tratar insônia, por exemplo) (Danivas & Venkatasubramanian, 2013; Woods, 2003). Todavia, pretende-se considerar futuramente estes pacientes em um grupo adicional, o de medicação mista. Em relação ao uso de fármacos adicionais, procurou-se não considerar a participação de pacientes que faziam uso de medicações com ação direta em receptores dopaminérgicos ou glutamatérgicos. Devido à dificuldade de encontrar participantes, os participantes que foram considerados fazendo uso de benzodiazepínicos ou antiepiléticos tiveram o tempo de medicação levados em consideração. Neste caso, pacientes fazendo uso destes medicamentos por mais de três meses foram retirados da amostra.

No intuito de evitar erros aleatórios ou sistemáticos na amostra, os participantes foram instruídos a darem pausas sempre que notassem cansaço. Para evitar efeito de

fadiga, a Escala de Avaliação da Fadiga (Gouveia et al., 2015) foi aplicada antes e após os experimentos. Não foram observadas diferenças significativas pré- e pós-teste.

Triagem

Acuidade Visual: mensura a resolução espacial do SVH e permite compreender a habilidade em distinguir um objeto do outro através da percepção visual de detalhes em níveis altos de contraste. Trata-se de um teste direcional composto por um optotipo em forma de "E" variando em quatro direções cardeais (Norte, Sul, Leste e Oeste) e verticalmente em tamanho (Figura 16). O participante foi posicionado a 6 metros (20 pés) da cartela e a leitura ocorreu verticalmente. É considerada normal uma acuidade 6/6 (20/20) onde avalia-se a menor abertura que o participante consegue visualizar (Santos, 2003).

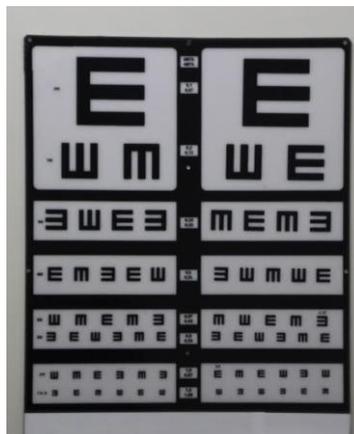


Figura 16. Exemplo dos optotipos E de Raskin

Placas Pseudoisocromáticas de Ishihara: este teste é composto por 24 estímulos pseudoisocromáticos que são organizados em uma configuração de figura e fundo. Possui índice de detecção de 85% dos dicromatas tipo protan e deutan (Fernandes & Urbano, 2008). O voluntário devia observar durante aproximadamente 3 segundos, a uma distância de 75 cm, e identificar os números apresentados.

Instrumentos

O Mini Exame do Estado Mental (Lourenço & Veras, 2006, p.) (Anexo 2) foi utilizado para avaliação global da cognição. A triagem da acuidade visual e de possíveis deficiências na visão de cores ocorreu através da cartela de optotipos "E" de *Raskin* e das Placas Pseudoisocromáticas de Ishihara (PPI) (Ishihara, 1972).

A avaliação da sensibilidade ao contraste ocorreu através do software *Metropsis* (*Cambridge Research Systems Ltd.*, Rochester, Ken, UK). Este software promove uma avaliação clínica da sensibilidade ao contraste espacial de luminância e visão de cores. Os estímulos foram apresentados em um monitor com resolução espacial de 1024 x 786 pixels e resolução temporal de 100 Hz. Todo este procedimento ocorreu em um computador *Dell Precision T3500* equipado com placa de vídeo *W3530* e o sintonizador de estímulos *Visual Stimulus Generator - ViSaGe* (*Cambridge Research Systems*). A luminância e a correção gama do monitor foram ajustadas com o programa *LightScan* e o fotômetro *OptiCAL* (*Cambridge Research Systems*).

Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância:

Este teste foi realizado com a versão 11.0 do *software Metropsis*. Foram utilizados estímulos elementares formados por grade senoidal vertical com fase inicial de 180° e frequências espaciais de 0,2; 0,6; 1,0; 3,1; 8,8; 13,2 e 16 ciclos por grau (cpg) para mensurar as curvas de SC visual. Todos os estímulos foram gerados em um monitor e apresentados em tons de cinza com diâmetro de aproximadamente 5 graus de ângulo visual. Informações detalhadas sobre esses estímulos podem ser encontradas em Santos e cols. (2001a).

O *Metropsis* utiliza uma função psicométrica que relaciona a intensidade do estímulo à probabilidade (%) de detecção do mesmo pelo participante. Como pode ser observado na figura abaixo (Figura 17), não há um ponto onde o indivíduo repentinamente detecta o estímulo; em vez disso, há um aumento gradual na probabilidade de detecção a medida que a intensidade do estímulo aumenta.

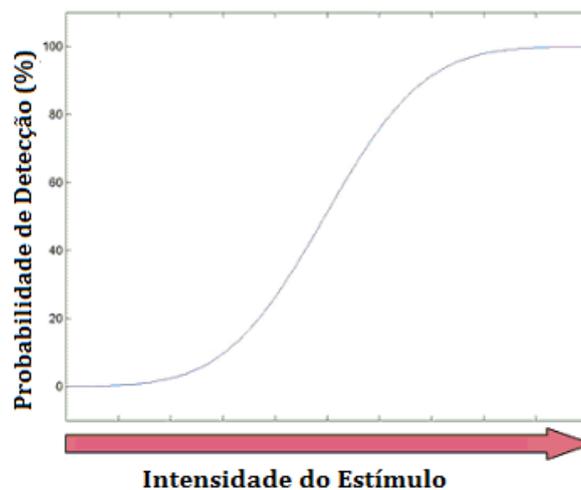


Figura 17. Representação diagramática da função psicométrica utilizada pelo *Metropsis*

Através de uma caixa de resposta (CB6, *Cambridge Research Systems*) (Figura 18), o participante indicava onde e quando o estímulo aparecia. Essa caixa funciona comunicando-se com o VSG através de infravermelho. Utilizou-se o método psicofísico da escolha forçada com duas alternativas espaciais (2AFC), onde o estímulo apresentava-se, aleatoriamente, a esquerda ou direita no monitor de respostas. Os estímulos tinham o tempo de exposição de 200 ms, com intervalo entre eles de 100 ms. Utilizou-se uma condição fotópica com luminância média de 46 cd/m².



Figura 18. Caixa de resposta CB6

Utilizou-se o método psicofísico da escada em escala logarítmica baseando-se em passos dinâmicos. Deste modo, ao final do teste o *Metropsis* faz automaticamente o cálculo dos limiares para cada frequência usando a média dos valores de reversões para cada frequência. Para cada pico, a variação é calculada considerando os desvios da média. O mesmo ocorre para os vales (Figura 19). Ao final, utiliza-se o quadrado médio dos desvios junto à raiz quadrada das variâncias para formar os limiares finais. Isto é, os valores são calculados utilizando o ponto central entre picos e vales.

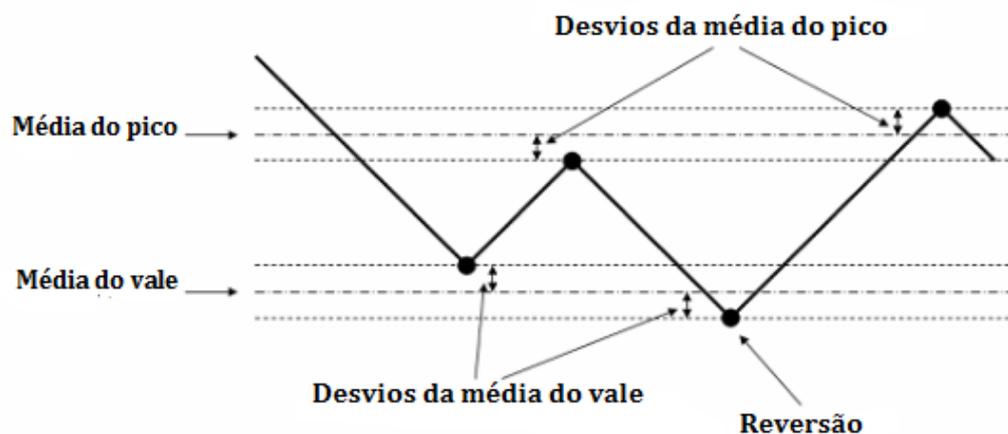


Figura 19. Método da escada em escala logarítmica

Inicialmente, os valores de contraste aparecem em um nível supralimiar (onde espera-se que o participante apresente uma série de respostas corretas) até alcançar o

critério dinâmico da escada que consiste em três respostas corretas consecutivas e um erro. Então, a cada três consecutivas respostas corretas o contraste diminuiu 0.7 dB e aumentou 1.0 dB a cada resposta errada. A cada vez que o participante alcançou este critério, formou-se uma reversão. Este processo durou todo o experimento. O teste finalizou após o registro de oito reversões para cada frequência espacial testada.

Discriminação de Cores

Teste de Arranjo de Matizes:

Para avaliar a capacidade discriminativa de cores foi utilizado o teste de arranjo de matizes *Lanthon Desaturated D-15 Test (D15d)*.

O teste D15d é projetado para identificar deficiências para cor (congenitas ou adquiridas), não importa quão sutil estas sejam (Lanthon, 1978). Ele consiste em ordenar pastilhas de acordo com as matizes apresentadas (Figura 20). Das 16 pastilhas, uma é fixa (referência) e as outras 15 apresentam mesmo brilho (8) e saturação (2) mas variam em matiz (Lanthon & Dubois-Poulsen, 1973). As matizes apresentam dessaturação equidistante uma das outras, ao longo do espaço de cores, onde o centro corresponde a uma região acromática.

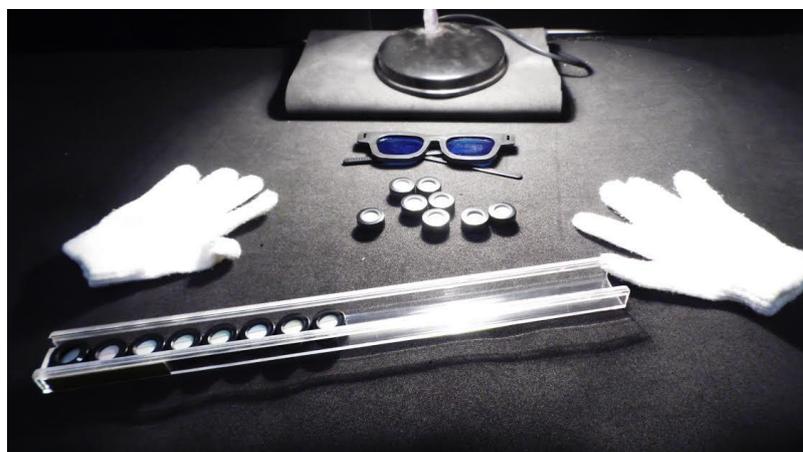


Figura 20. Teste Lanthony D15d

A aplicação ocorreu de acordo com as instruções do teste, sendo realizado em uma sala com iluminação incandescente de 60 w com angulação de 45° e distância de 21 cm de uma mesa coberta com tecido preto. Além disso, foi utilizado o *C-DayLight Glasses* para corrigir a luz incandescente em uma proporção normal a luz do dia, essa grandeza permite resultados mais precisos da avaliação de cor com o teste D15d.

Não houve tempo estipulado para realização e haviam três chances para acertar a sequência correta. As tentativas foram anotadas em uma ficha de pontuação, considerando a melhor tentativa. A ficha de pontuação é delimitada para representar a ordem de arranjo do participante das pastilhas, com respeito à sequência correta em torno do círculo de cores.

O D15d permite uma análise quantitativa baseada em algumas equações. Por exemplo, (Bowman, 1982) estabeleceu um cálculo para avaliar a resposta do participante baseado na soma das distâncias percentuais (no diagrama de cromaticidade) medidas entre peças em uma determinada sequência. A partir disso, o *Total Color Distance Score* (TCDS) é calculado pela soma das distâncias perceptuais, em termos de diagrama de cromaticidade. O TCDS do participante é verificado por meio de uma tabela que pode ser vista em (Geller, 2001) ou Oliveira (2015). O TCDS é importante para calcular o Índice de Confusão de Cores (ICC), como visto na equação (Lanthony, 1978):

$$ICC = \frac{TCDS_{PARTICIPANTE}}{TCDS_{REFERÊNCIA}}$$

(Vingrys & King-Smith, 1988) desenvolveram um programa para calcular variáveis que permitem avaliar de forma mais completa os prejuízos visuais. Os dados que podemos obter através da organização das pastilhas e, então, avaliados são: Pontuação Total de

Erros (TES), Ângulo de confusão, Índice de seletividade (IS), ICC, eixo maior e eixo menor (Vingrys & King-Smith, 1988).

O ângulo de confusão indica o tipo de deficiência na visão de cores. O IS é índice entre o paralelismo dos vetores de confusão no espaço de cores. Um valor abaixo de 2 indica que não há perdas na visão de cores ou que o resultado foi ao acaso. Os eixos maior e menor são obtidos a partir dos resultados do IS. O TES combina os dois eixos e forma um valor que vai de 11 a 40 (Tabela 3).

Tabela 3

Pontuação padrão para vetores de discriminação de cores

	Ângulo	Eixo Maior	Eixo Menor	TES	IS
Normal	+62.0	9.2	6.7	11.4	1.38
Protanopia	+8.8	38.8	6.6	39.4	6.16
Protanomalia	+28.3	18.0	8.2	20.4	1.97
Deuteranopia	-7.4	37.9	6.3	38.4	6.19
Deuteranomalia	-5.8	25.4	9.6	27.5	2.99
Tritanopia	-82.8	24.0	6.4	24.9	3.94

Adaptado de Vingrys e King-Smith (1988).

Detecção de Cores

Teste de Cores de Cambridge

Este teste foi realizado pelo software *Cambridge Colour Test (CCT)*, versão 2.0. Como mencionado (ver Capítulo 2), utilizou-se os dois protocolos de teste: trivector e elipse.

O CCT permite uma avaliação clínica de deficiências na sensibilidade ou detecção de cores servindo como triagem ou forma de exame da existência de deficiências

congenitas ou adquiridas (Mollon & Regan, 2000). O teste faz uso de estímulos pseudoisocromáticos (C de *Landolt*) que varia em cromaticidade de acordo com o fundo (Figura 20). A figura e o fundo são compostos de círculos que são randomizados a cada apresentação (variação de $5,7^\circ$ arcmin de diâmetro externo e $2,8^\circ$ arcmin de diâmetro interno). A variação de luminância em cada resposta permite que não exista efeito de aprendizagem ou que o participante utilize de artifícios para responder corretamente. O ‘C’ de *Landolt* varia em quatro orientações (norte, sul, leste e oeste) e o participante deve responder a posição de acordo com a caixa de resposta CT6 (Cambridge Research Systems) (Figura 21).

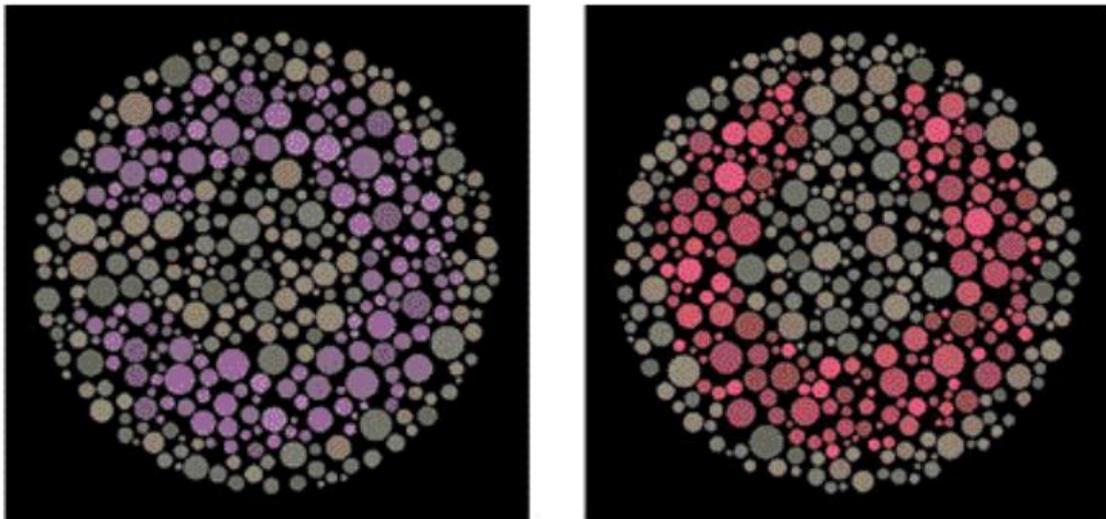


Figura 20. Exemplo de estímulos pseudoisocromáticos do CCT. Retirado de (Mollon & Regan, 2000).

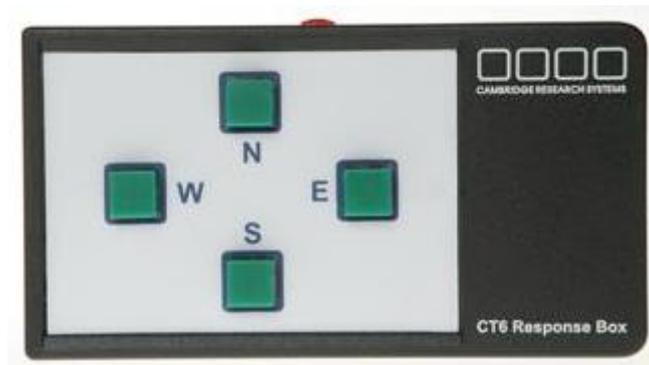


Figura 21. Caixa de resposta CT6.

Utilizou-se o método psicofísico da escolha forçada de quatro alternativas com escada dupla, podendo iniciar de forma ascendente ou decendente. Além, o participante era orientado a 'chutar' a posição da abertura do 'C' quando não conseguisse identificar a abertura (Mollon & Regan, 2000). De modo geral, a cada acerto a cromaticidade do alvo aproximava-se do fundo, e a cada erro ou omissão, distanciava-se. O teste finalizou após 11 reversões para cada eixo, sendo o limiar estimado a partir das seis reversões finais (Regan et al., 1994).

Trivector

O teste trivector gera sensibilidade para os comprimentos de onda curto (faixa do azul), médio (faixa do verde) e longo (faixa do vermelho), através dos eixos de confusão protan, deutan e tritan. A vantagem deste teste é que ele pode ser realizado em cerca de 10 minutos e fornecer um resultado confiável para verificar prejuízos na percepção de cor adquiridos ou congênicos. Os três eixos de confusão convergem em um ponto denominado ponto de intersecção, e as coordenadas $u'v'$ utilizadas foram: protan (0.6579, 0.5013), deutan (-1.2174, 0.7826) e tritan (0.2573, 0.0000).

O limiar de sensibilidade para o teste trivector foi gerado onde cada erro acrescentou uma unidade de comprimento no vetor testado, e cada acerto diminuiu. Para

evitar que o participante estivesse respondendo ao acaso, o método dinâmico da escada randomizou os três eixos e ocasionalmente introduziu um estímulo controle (bem nítido). Os valores esperados, ou considerados normais, para o teste Trivector são $100 (x10^{-4})$ para eixos de confusão protan e deutan e $150 (x10^{-4})$ para o eixo tritan, de acordo com o CIE (1976) (Mollon & Regan, 2000; Paramei, 2012).

Teste das Elipses de MacAdam

Sendo a versão mais longa do CCT, o teste das Elipse comporta três elipses de *MacAdam* no espaço de cores CIE $u'v'$ (1976). A diferença deste teste é a formação de elipses utilizado vários vetores (8, 12, 16 ou 20) que são separados por ângulos no espaço de cores (Figura 23). Utilizado neste estudo, o limiar de discriminação foi estimado a partir de elipses com oito vetores separados por 45° e regidos por um método de escada adaptativo. O método dos quadrados mínimos (Regan et al., 1994) foi utilizado, onde a cada seis reversões ou erros consecutivos por vetor os limiares foram formados para gerar a elipse. As coordenadas $u'v'$ foram: Elipse 1 (0.1977, 0.4689), Elipse 2 (0.1925, 0.5092) e Elipse 3 (0.2044, 0.4160).

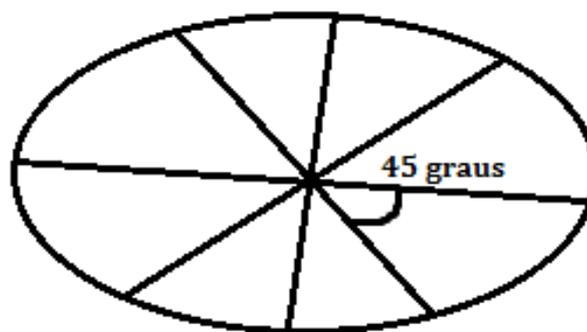


Figura 23. Elipse formada por oito vetores separados em 45 graus.

Variáveis do CCT

A elipse é uma figura geométrica simétrica composta por elementos como: eixo maior, eixo menor, semieixo maior, semieixo menor, ângulo, razão, diâmetro, área, perímetro e excentricidade. Após o término do teste da Elipse, o CCT gera alguns dados básicos como comprimento (*length*), razão (*axis-ratio*) e ângulo (*angle*) para cada elipse (Mollon & Regan, 2000). Estes dados permitem que o pesquisador obtenha as demais variáveis.

Comprimento (ou eixo maior): geralmente em 10^{-4} unidades u'v' do CIE (1976), é a distância entre dois pontos mais afastados da elipse.

Semieixo maior (a): é distância entre um ponto mais afastado e o centro da elipse.

Pode ser expresso em:

$$a = \frac{\text{comprimento}}{2}$$

Semieixo menor (b): é a distância entre um ponto mais próximo e o centro da elipse. Pode ser expresso em:

$$b = \frac{a}{\text{razão}}$$

Razão: proporção entre semieixo maior e semieixo menor

Ângulo: é o ângulo de rotação do eixo maior. Revela o quanto a elipse rotaciona no sentido anti-horário.

Área: pode ser definida como o número de unidades necessárias para preencher o interior da elipse. É expressa na forma de potência de 10. A equação da área da elipse é definida por (Schubert & Kirchner, 2014):

$$A = \pi a b$$

Perímetro da elipse: geometricamente, é uma das formas mais precisas de compreender o quanto a elipse difere-se do normal. É expresso na forma de potência de 10,

onde alguns teóricos utilizam 10^{-4} (u'v'). O cálculo mais refinado e preciso do perímetro é estabelecido em:

$$P=2\pi \sqrt{\frac{1}{2} (a^2+b^2)}$$

Excentricidade: é o quanto a elipse se difere de um círculo. Um valor próximo ou igual a 0 indica menor discriminação e forte anomalia visual. Seu cálculo é obtido através de:

$$E= \sqrt{1-\left(\frac{b}{a}\right)^2}$$

(Silva et al., 2005) trouxeram um panorama geral destas variáveis: o comprimento é responsável por compreender prejuízos na sensibilidade cromática; a razão estima a especificidade deste prejuízo; e, o ângulo fornece uma indicação da via de cromaticidade mais afetada. Em termos de área, perímetro e excentricidade, quanto menor o resultado, melhor a discriminação.

Em linhas gerais, utilizou-se uma configuração geral onde os estímulos apresentavam abertura do 'C' em 1° de ângulo visual, luminância mínima de 8 cd/m² e máxima de 18 cd/m², 3 segundos de tempo de fixação do estímulo alvo na tela do monitor e distância de 367cm do participante para a tela do monitor.

Procedimento

O estudo correu em duas partes. Na primeira etapa, após seleção de acordo com os critérios de elegibilidade, os participantes foram convidados a participar do estudo. Ao assinar o TCLE e responder aos instrumentos de triagem, informações clínicas e

sociodemográficas foram coletadas. A segunda etapa ocorreu no LPNeC, em um único dia, com duração média de 45 minutos por participante.

A maior parte dos procedimentos foram realizados no início da manhã ou meio da tarde. Em todos os testes realizados, instruções básicas foram passadas e os participantes eram aconselhados a pausar ou parar quando sentissem necessidade.

Utilizou-se um delineamento intra-participantes através de medidas repetidas, comumente utilizado em pesquisas de avaliação psicofísica visual (Armington, 2012). Neste tipo de delineamento, cada grupo passou por todas as condições em momentos e em ordem diferentes. O efeito da ordem foi controlado contrabalanceando as condições pela técnica do quadrado latino.

Antes do início do estudo, houve um breve treinamento acerca da aplicação dos instrumentos como o M.I.N.I e as PPI, por exemplo. O experimento foi realizado por dois grupos de pesquisadores: (1) grupo que realizou a parte da triagem e dos testes; (2) grupo que realizou a análise estatística. Deste modo, as análises foram feitas de forma independente através de códigos para cada participante e, em seguida, comparadas aos grupos de pertença. Deste modo, objetivou-se determinar a eficácia do delineamento, procurando evitar possíveis interferências, conscientes ou não, nos resultados.

Análise Estatística

Todos os valores foram agrupados em planilhas de acordo com os procedimentos, e plotados, sendo a análise estatística realizada a partir do software *IBM SPSS Statistics 24*. As análises descritivas e inferenciais utilizadas consistiram em medidas que objetivassem a caracterização da amostra quanto aos aspectos sociodemográficos e clínicos.

Testes de normalidade foram utilizados para avaliar existência de distribuição gaussiana da amostra. Utilizou-se os testes *Kolmogorov-Smirnov*, com correção de *Lilliefors* (K-S) e teste de *Shapiro-Wilk* (S-W). A homogeneidade das variâncias foi verificada através do teste de *Levene*.

Para avaliação da FSC, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, tendo a condição grupo como variável independente e os limiares de contraste para cada frequência como variáveis dependentes. O teste *Post Hoc* utilizado foi o de *Bonferroni*. Na presença de violação da homogeneidade das variâncias, utilizou-se o *Post Hoc* de *Games-Howell*.

Na avaliação da discriminação de cores, utilizou-se o teste de *Kruskal-Wallis H*, com *Post Hoc* através do teste U de *Mann-Whitney*.

Em comparações entre dois grupos, o teste t de *Student* e o teste U de *Mann-Whitney* foram utilizados para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Adotou-se o critério da correção de *Bonferroni* neste caso, onde o valor de significância (α) foi dividido pelo número de comparações.

Os coeficientes de correlação de *Spearman* (ρ) e *Pearson* (r) foram conduzidos para avaliar a relação entre as variáveis biossociodemográficas e clínicas e os resultados nos testes comportamentais.

O cálculo do tamanho de efeito foi obtido a partir do eta ao quadrado (η^2) para variâncias e o D de *Cohen* (d) para médias.

Valores extremos foram transformados em escore-z ou a partir do método da reamostragem (*bootstrapping*).

Capítulo 6: Resultados

Características Biosociodemográficas

A Tabela 4 apresenta as características biosociodemográficas dos participantes incluídos neste estudo. Em linhas gerais, a maior parte dos participantes foi do sexo masculino (51%), com idade entre 30 a 39 anos (53%), com escolaridade menor que 10 anos de estudo (67%), solteiros (61%) e aposentados (55%).

Tabela 4

Resultados biosociodemográficos da amostra

Variáveis	Controle		GE-AT		GE-T		P
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	7	46	8	54	8	54	,957 ^a
Feminino	8	54	7	46	7	46	,957 ^a
Idade (anos)							
21-29	4	23	4	23	1	16	,434 ^b
30-39	9	60	8	54	9	60	n.s. ^b
40-49	2	17	4	23	5	34	n.s. ^b
Atividade Laboral							
Empregado	15	100	3	20	-	-	,001 ^a
Aposentado	-	-	12	80	15	100	,001 ^a
Duração doença							
< 5 anos	-	-	2	13	-	-	n.s.
> 5 anos	-	-	13	87	15	100	,001 ^c

^a teste qui-quadrado

^b teste ANOVA

^c teste-t para medidas independentes

Função de Sensibilidade ao Contraste

A Tabela 5 apresenta resultados (médias e desvio-padrão), da sensibilidade ao contraste convertida para unidades logarítmicas de acordo com as frequências espaciais para os três grupos.

Tabela 5

Valores de sensibilidade ao contraste para os três grupos

Frequências (cpg)	GC		GE-AT		GE-T	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
0.2	2,01 (0,12)	1,93-2,06	1,85 (0,07)	1,81-1,90	1,59 (0,06)	1,55-1,63
0.6	2,22 (0,05)	2,20-2,25	2,10 (0,07)	2,08-2,13	1,91 (0,04)	1,88-1,95
1.0	2,33 (0,03)	2,31-2,35	2,17 (0,04)	2,15-2,20	2,04 (0,022)	2,02-2,06
3.1	2,39 (0,03)	2,37-2,41	2,27 (0,05)	2,24-2,30	2,13 (0,02)	2,11-2,15
6.1	2,36 (0,09)	2,30-2,41	2,19 (0,06)	2,16-2,23	1,81 (0,08)	1,77-1,85
8.8	2,13 (0,08)	2,09-2,18	1,99 (0,09)	1,94-2,00	1,28 (0,18)	1,19-1,40
13.2	1,62 (0,11)	1,55-1,68	1,53 (0,14)	1,45-1,61	1,03 (0,09)	,98-1,08
16	1,43 (0,19)	1,32-1,54	1,24 (0,10)	1,18-1,29	,72 (0,14)	,64-,80

A ANOVA para medidas repetidas indicou diferenças significativas entre os valores de contraste para as frequências [$F(7,294) = 779,27, p < ,001, \eta^2 = ,94$], grupos [$F(2,42) = 50,02, p < ,001, \eta^2 = ,70$] e na interação entre frequência e grupo [$F(14,294) = 23,61, p < ,001, \eta^2 = ,53$]. O teste *Post Hoc* de *Bonferroni* indicou que o GC apresentou maior sensibilidade para todas as frequências espaciais em relação ao GE-T ($p < ,001$), e em relação ao GE-AT ($p < ,001$), exceto de 13.2 cpg ($p = ,178$). O GE-AT apresentou maior SC do que o GE-T para todas as frequências espaciais ($p < ,001$). Todas frequências espaciais apresentaram valores diferentes e diferiram em relação ao desempenho dos grupos frente às frequências (Figura 24).

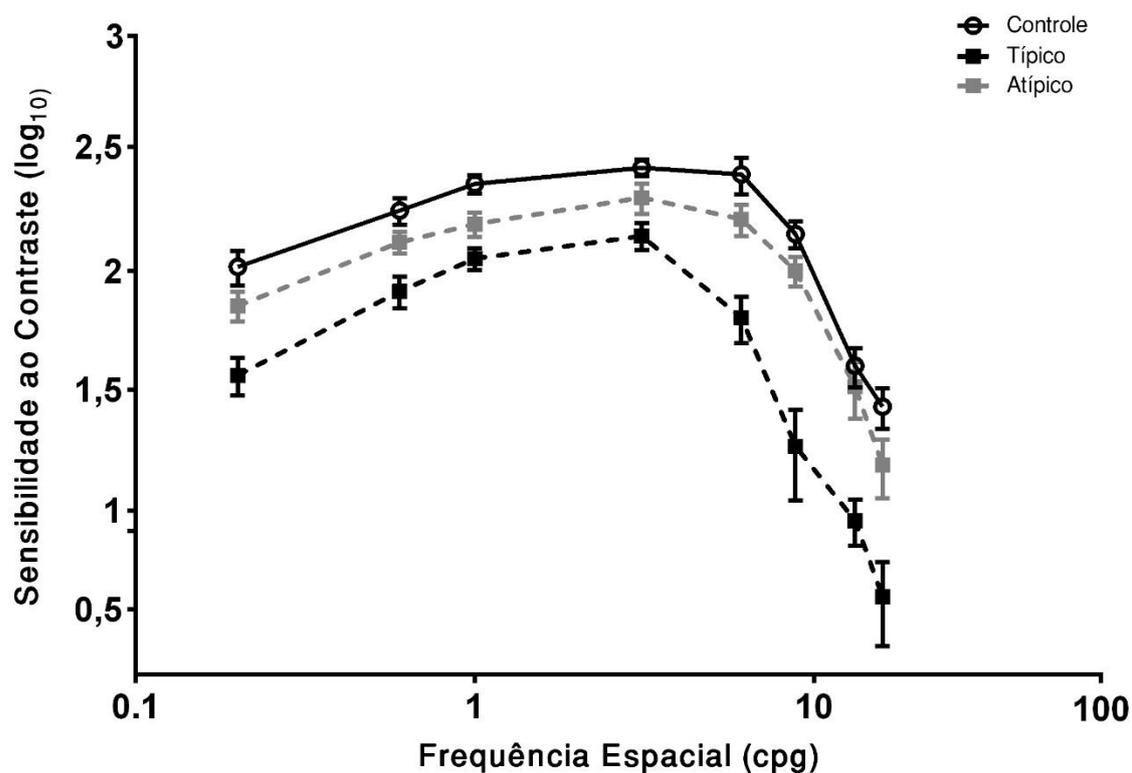


Figura 24. Curvas de sensibilidade ao contraste para o GC, GE-T e GE-AT. As médias e os desvios-padrão são representados pelas linhas horizontais e verticais, respectivamente. O eixo da abscissa representa as frequências espaciais e o eixo da ordenada representa os valores da sensibilidade ao contraste.

Análise de Subgrupos

Para estimar detalhadamente os efeitos das variáveis dependentes sobre os grupos, realizaram-se análises de subgrupos envolvendo os níveis: GC *versus* GE-AT, GC *versus* GE-T e GE-AT *versus* GE-T, através do teste t de *Student* para amostras independentes.

GC x GE-AT

O GE-AT apresentou menor sensibilidade ao contraste do que o GC para as frequências de 0,2 [$t(28) = 4,44, p < ,001, d$ de Cohen = 1,67], 0,6 [$t(28) = 6,94, p < ,001,$

d de Cohen = 2.62], 1.0 [$t(28) = 10,45$, $p < ,001$, d de Cohen = 3,94], 3.1 [$t(28) = 7.08$, $p < ,001$, d de Cohen = 2,67], 6.1 [$t(28) = 5,22$, $p < ,001$, d de Cohen = 1,97], 8.8 [$t(28) = 4,60$, $p < ,001$, d de Cohen = 1,73] e 16 [$t(28) = 3,35$, $p = .004$, d de Cohen = 1,23] cpg. Não houve diferença estatisticamente significativa para a frequência de 13.2 cpg [$t(28) = 1,98$, $p = ,058$, d de Cohen = 0,74].

Em geral, o GE-AT foi menos sensível do que o GC na ordem de 0,15; 0,12; 0,15; 0,11; 0,17; 0,14 e 0,22 unidades logarítmicas para as frequências de 0.2, 0.6, 1.0, 3.1, 6.1, 8.8 e 16 cpg, respectivamente.

GC x GE-T

A homogeneidade das variâncias foi violada para as frequências de 0.2, 0.6 e 1.0, sendo realizada a correção de graus de liberdade a partir da equação de *Welch-Satterthwaite*.

O GE-T apresentou menor sensibilidade ao contraste do que o GC para todas as frequências: 0.2 [$t(16,120) = 10,08$, $p < ,001$, d de Cohen = 3,80], 0.6 [$t(11,249) = 14,72$, $p = ,001$, d de Cohen = 5,56], 1.0 [$t(23,366) = 19,31$, $p < ,001$, d de Cohen = 7,29], 3.1 [$t(28) = 21,63$, $p < ,001$, d de Cohen = 8,17], 6.1 [$t(28) = 11,98$, $p < ,001$, d de Cohen = 4,53], 8.8 [$t(28) = 17,04$, $p < ,001$, d de Cohen = 6,44], 13.2 [$t(28) = 10,75$, $p < ,001$, d de Cohen = 4,06] e 16 cpg [$t(28) = 7,03$, $p < ,001$, d de Cohen = 2,65].

Em geral, o GE-T foi menos sensível do que o GC na ordem de 0,41; 0,31; 0,28; 0,26; 0,55; 0,81; 0,59 e 0,73 unidades logarítmicas para todas as frequências espaciais.

GE-AT x GE-T

A homogeneidade das variâncias foi violada para as frequências de 3.1 e 8.8, sendo realizado a correção de graus de liberdade a partir da equação de *Welch-Satterthwaite*.

O GE-T apresentou menor sensibilidade ao contraste do que o GE-AT para todas as frequências: 0.2 [$t(28) = 9,76, p < ,001, d$ de Cohen = 3,68], 0.6 [$t(28) = 10,36, p = ,001, d$ de Cohen = 3,91], 1.0 [$t(28) = 7,93, p < ,001, d$ de Cohen = 2,99], 3.1 [$t(16,784) = 8,00, p < ,001, d$ de Cohen = 3,02], 6.1 [$t(28) = 13,81, p < ,001, d$ de Cohen = 5,21], 8.8 [$t(18,460) = 14,19, p < ,001, d$ de Cohen = 5,36], 13.2 [$t(28) = 10,62, p < ,001, d$ de Cohen = 4,01] e 16 cpg [$t(28) = 9,61, p < ,001, d$ de Cohen = 3,63].

Em geral, o GE-T foi menos sensível do que o GC na ordem de 0,26; 0,18; 0,13; 0,15; 0,37; 0,67; 0,51 e 0,50 unidades logarítmicas para todas as frequências espaciais.

Correlações

Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre sexo e frequências espaciais ($p > ,05$), escolaridade e frequências espaciais ($p > ,05$) e idade ($p > ,05$). Por outro lado, houve uma correlação negativa entre tempo de acometimento da doença e os dados da FSC para todas as frequências espaciais ($r = - ,674, p = ,001$).

Discriminação de Cores

Lanthony D15d

Teste de Normalidade e Teste de Levene

Para os dados do ICC, a distribuição não é normal (K-S $< .05$, S-W $< .05$) e não apresenta homogeneidade de variância, $F(2,30) = 12,972, p > .05$. A Tabela 6 apresenta os valores da estatística descritiva.

Tabela 6

Estatística descritiva das médias, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQR) para o ICC. Cada estatística baseia-se nos três grupos.

	Média	DP	Mediana	IQR
GC	1,295	,135	1,280	0,130
GE-AT	1,553	,302	1,440	0,350
GE-T	2,884	,713	2,900	1,090

Análise univariada não-paramétrica

O teste de *Kruskal-Wallis H* indicou que os grupos apresentaram ICC estatisticamente diferentes, $\chi^2(2) = 32.968$, $p < .001$. Análise *post-hoc* com os testes de *Mann-Whitney* foi utilizada para comparar o ICC entre os grupos.

Uma correção de *Bonferroni* foi aplicada e todos os efeitos foram testados no nível de 0,025 de significância. Os ICC no D15d apresentaram diferenças entre GC e GE-AT ($U = 34$, $r = -.64$, $p < .001$), GC e GE-T ($U = 23$, $r = -.52$, $p = .006$) e GE-AT e GE-T ($U = 6$, $r = -.89$, $p = .000$). O GC foi 0,45 log mais sensível que o GE-T e 0,30 log mais sensível que o GE-AT. O GE-AT, por sua vez, foi 0,42 log mais sensível que o GE-T.

O teste de *Jonckheere* revelou uma tendência significativa nos dados, indicando que o grupo típico apresenta menor discriminação que os demais grupos, $J = 251$, $z = 2.47$, $r = .43$. A Figura 25 apresenta as medianas, variância interquartil e máxima e mínima.

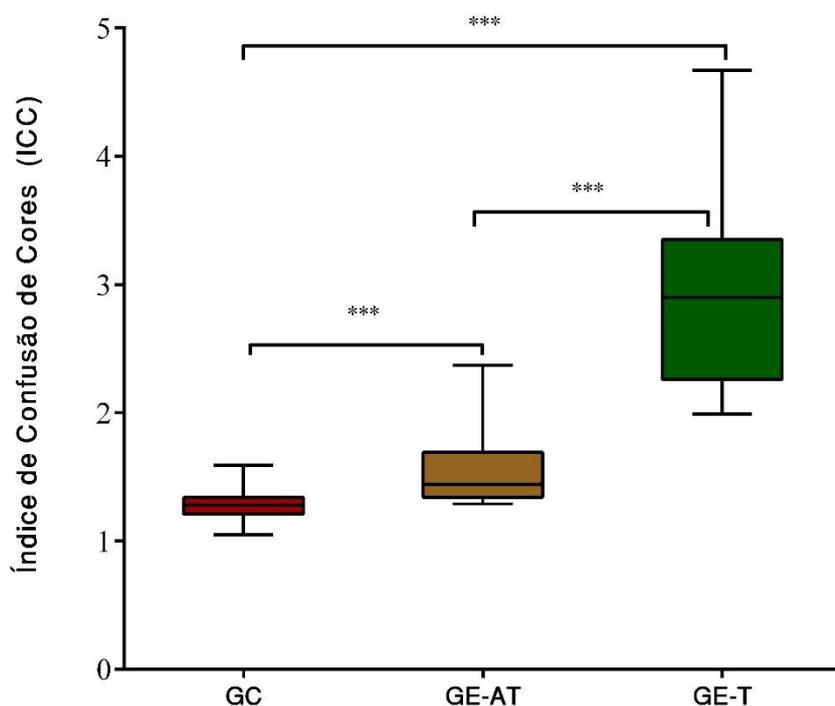


Figura 25. Gráfico de caixa-e-bigodes que representa os valores do ICC em relação aos grupos.

Correlações

O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre o ICC e escolaridade ($r_s = -.187, p = .296$) e sexo ($r_s = .003, p = .986$). Houve correlação estatisticamente significativa entre idade ($r_s = .519, p = .002$) tendo o grupo de adultos mais velhos de modo geral uma menor discriminação (Tabela 6). Separadamente, a correlação positiva entre ICC e subgrupo de idade foi observada no GC ($r_s = .781, p = .005$) e GE-AT ($r_s = .751, p = .008$). Deste modo, o grupo de adultos mais velhos foi 0.17 unidades logarítmicas menos sensível que o grupo de adultos mais jovens.

Tabela 7

Dados da estatística descritiva para os subgrupos.

	Média	DP	Mediana	Máximo	Mínimo
Adultos Mais Jovens	1,324	,435	1,220	2,810	1,010
Adultos Mais Velhos	1,991	,735	1,940	6,610	1,070

Detecção de Cores

Cambridge Colour Test

Teste Trivector

Para os dados das variáveis Protan, Deutan e Tritan, a distribuição não é normal ($K-S < .05$, $S-W < .05$). A Tabela 8 apresenta os valores da estatística descritiva.

Tabela 8

Estatística descritiva das medianas, mínima, máxima, percentis 25 e 75 e variância dos dados para as três variáveis do teste Trivector. Cada estatística baseia-se nos três grupos.

	Mediana	Mínima	Máxima	25° P	75° P	Variância
Controle						
Protan	46	32	72	43,0	53,0	93,7
Deutan	49	37	86	43,0	60,0	149,9
Tritan	70	45	101	57,0	92,0	357,9
Atípico						
Protan	74	46	95	54,0	85,0	328,2
Deutan	94	47	166	76,0	109,0	731,4
Tritan	103	56	153	90,0	120,0	614,1
Típico						
Protan	98	26	369	81,0	125,0	5905,5
Deutan	119	73	458	91,0	143,0	9037,6
Tritan	154	96	715	114,0	181,0	22476,2

Análise univariada não-paramétrica

O teste *Kruskal-Wallis H* indicou diferenças significativas nos eixos de confusão protan [$\chi^2(2) = 21,496, p < ,001$], deutan [$\chi^2(2) = 26,665, p < ,001$] e tritan [$\chi^2(2) = 27,040, p < .001$]. Testes de *Mann-Whitney* foram utilizados para comparar os grupos em cada um dos eixos. Uma correção de *Bonferroni* foi aplicada e todos os efeitos foram testados no nível de 0,025 de significância. O GE-AT apresentou menor discriminação do que o GC para os eixos protan ($U = 30, r = - .50, p = .001$), deutan ($U = 14, r = - .73, p = .001$) e tritan ($U = 37, r = - .41, p = .002$). O GE-T teve menor desempenho comparado ao GC para os eixos de confusão protan ($U = 22, r = - .68, p < .001$), deutan ($U = 3, r = - .81, p = .001$) e tritan ($U = 2,50, r = - .80, p = .001$). Quando comparados GE-AT e GE-T, o menor desempenho foi do GE-T para os eixos de confusão protan ($U = 43,5, r = - ,46, p = ,004$) e tritan ($U = 34, r = - .31, p = .001$). Não houve diferença estatisticamente significativa no eixo de confusão deutan ($U = 73, r = - .16, p = .101$). A Figura 26 apresenta os dados das três variáveis em relação aos grupos.

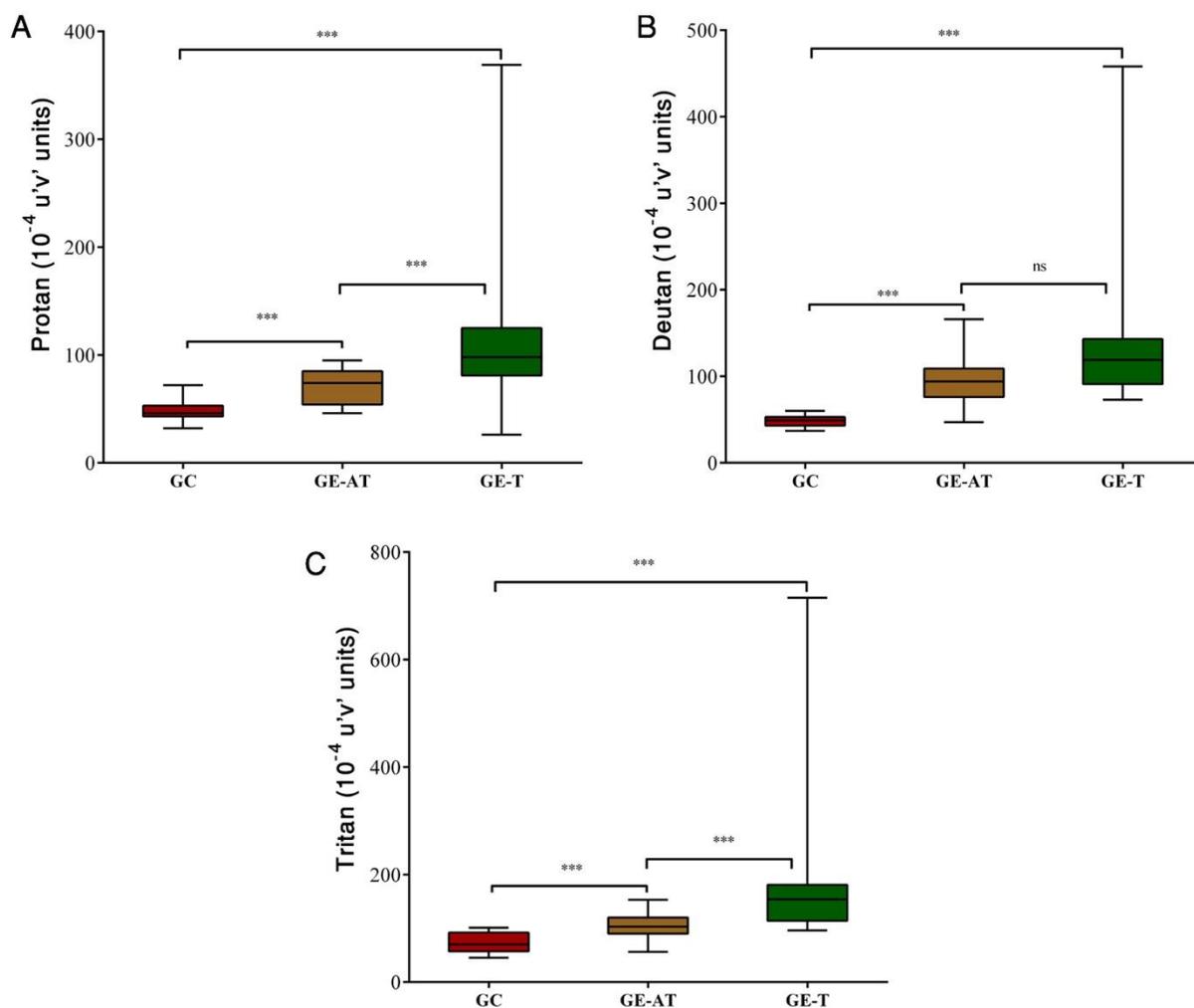


Figura 26. Gráficos de caixa-e-bigodes para os eixos de confusão protan (A), deutan (B) e tritan (C). Os dados estão apresentados em 10^{-4} u'v' unidades do CIE 1976. Cada gráfico é baseado nos resultados de 45 participantes. *** $p < .001$

Correlações

O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre os eixos de confusão protan ($r_s = .166$, $p = .355$), deutan ($r_s = .200$, $p = .264$) e tritan ($r_s = .047$, $p = .796$) com escolaridade. De igual modo, não mostrou correlação significativa entre os sexos para os eixos de confusão protan ($r_s = -.186$, $p = .301$), deutan ($r_s = -.118$, $p = .501$) e tritan ($r_s = -.001$, $p = .999$).

= .512) e tritan ($r_s = -.089$, $p = .620$). Não houve correlação significativa entre os eixos de confusão e a idade ($p > .05$).

Teste das Elipses de MacAdam

Para os dados das variáveis utilizadas pelo teste das elipses, não houve distribuição gaussiana (K-S < .05, S-W < .05). Os dados apresentam homocedasticidade ($p > .05$).

Comprimento das Elipses

O comprimento das elipses diferiu significativamente de acordo com os grupos. Houve diferença no comprimento da elipse 1 (verde), $\chi^2(2) = 25,955$, $p < ,001$, elipse 2 (vermelha), $\chi^2(2) = 22,156$, $p = ,001$ e elipse 3 (azul), $\chi^2(2) = 14,638$, $p = ,002$. Uma correção de *Bonferroni* foi aplicada e todos os efeitos foram testados no nível de 0.025 de significância. Os dados a seguir apresentam as análises realizadas em pares.

GC versus GE-AT

O GE-AT apresentou menor comprimento para as três elipses em relação ao GC. Houve diferença estatisticamente significativa na elipse 1 ($U = 3$, $r = -.84$, $p = .001$), elipse 2 ($U = 14,5$, $r = -.45$, $p = .001$) e elipse 3 ($U = 27,5$, $r = -.50$, $p = .001$). Em linhas gerais, o GE-AT foi 0,46, 0,39 e 0,33 log menos sensível que o GC para os comprimentos das elipses 1, 2 e 3, respectivamente. O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre comprimentos das elipses e sexo ($p > .05$), escolaridade ($p > .05$) e idade ($p > .05$).

GC versus GE-T

O GE-T apresentou maior comprimento para todas as elipses em relação ao GC. Houve diferença estatisticamente significativa na elipse 1 ($U = 17$, $r = -.82$, $p = ,001$),

elipse 2 ($U = 16$, $r = -.51$, $p = .001$) e elipse 3 ($U = 40,5$, $r = -.35$, $p = .003$). Em linhas gerais, o GE-T foi 0,38; 0,38 e 0,28 log menos sensível que o GC para os comprimentos das elipses 1, 2 e 3, respectivamente. O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre comprimentos das elipses e sexo ($r_s = -.054$, $p = .730$), escolaridade ($r_s = -.052$, $p = .751$) e idade ($r_s = -.070$, $p = .650$).

GE-AT versus GE-T

Não foram encontradas diferenças significativas para a elipse 1 ($U = 87,5$, $r = -.09$, $p = .300$), elipse 2 ($U = 97,5$, $r = -.05$, $p = .533$) e elipse 3 ($U = 98,5$, $r = -.03$, $p = <.561$). O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre comprimentos das elipses e sexo ($p > .05$), escolaridade ($p > .05$) e idade ($p > .05$).

Ângulos de rotação do eixo maior (angle)

O teste de *Kruskal-Wallis H* não mostrou diferenças entre grupos para os ângulos das elipses 1 [$\chi^2(2) = 1,824$, $p = .402$], 2 [$\chi^2(2) = 2,473$, $p = .290$] e 3 [$\chi^2(2) = 7,402$, $p = .059$]. Todavia, o teste de *Jonckheere* apontou a existência de tendência entre os dados da elipse 3, $J = 172$, $z = 4,69$, $r = .40$. Testes de *Mann-Whitney* foram utilizados para acompanhamento desse achado. Uma correção de *Bonferroni* foi aplicada e todos os efeitos foram testados no nível de 0.025 de significância. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para GC x GE-AT ($p = .611$) e GE-AT e GE-T ($p = .147$) nos três ângulos de rotação (Figura 27). Como apontado pelo teste *Jonckheere*, os dados apontaram para um maior ângulo de rotação na elipse 3 quando comparando GE-T x GC ($p = .017$).

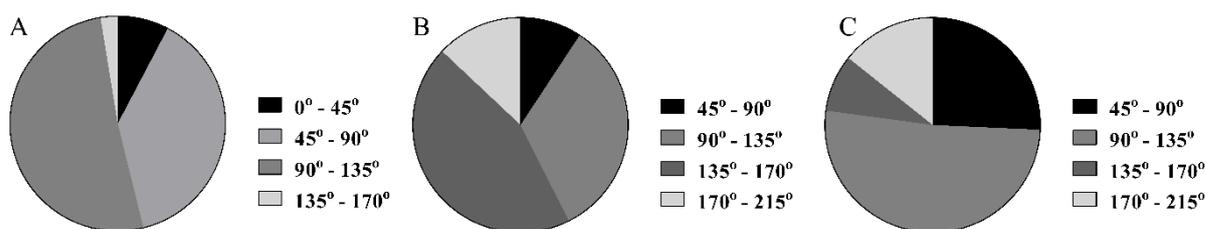


Figura 27. Gráficos de pizza para distribuição dos ângulos de rotação (em graus) através dos oito vetores do CCT. As distribuições baseiam-se nos grupos controle (A), atípico (B) e típico (C).

Excentricidade

Não foram observadas diferenças significativas na excentricidade das elipses entre os três grupos. O teste *Kruskal-Wallis H* indicou: Elipse 1 ($\chi^2(2) = 3.053, p = .217$), Elipse 2 ($\chi^2(2) = 2.532, p = .282$) e Elipse 3 ($\chi^2(2) = 1.950, p = .377$). Deste modo, as elipses para os três grupos apresentam formato elipsoide e não circular.

Área das Elipses

As áreas das elipses diferiram significativamente em relação aos grupos (Figura 28). Houve diferença na área da elipse 1, $\chi^2(2) = 28,116, p = ,001$, elipse 2, $\chi^2(2) = 23,823, p = .001$ e elipse 3, $\chi^2(2) = 14,568, p = ,001$. Testes de *Mann-Whitney* foram utilizados para acompanhamento desse achado. Uma correção de *Bonferroni* foi aplicada e todos os efeitos foram testados no nível de 0,025 de significância.

Análise de Subgrupos

GC versus GE-T

O GE-T apresentou maior área para as elipses 1, 2 e 3 em relação ao GC. Houve diferença estatisticamente significativa na elipse 1 ($U = 6, r = -.76, p = .001$), elipse 2 ($U = 10, r = -.73, p = .001$) e elipse 3 ($U = 30, r = -.26, p = .001$). Em linhas gerais, o GE-T foi 0,42, 0,41 e 0,32 log menos sensível que o GC para as áreas das três elipses, respectivamente. O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre áreas das elipses e sexo ($r_s = -.189, p = .470$), escolaridade ($r_s = -.052, p = .592$) e idade ($r_s = .129, p = .418$).

GC versus GE-AT

O GE-AT apresentou maior áreas para as elipses 1, 2 e 3 em relação ao GC. Houve diferença estatisticamente significativa na elipse 1 ($U = 1, r = -.85, p = .001$), elipse 2 ($U = 12,5, r = -.52, p = .001$) e elipse 3 ($U = 37, r = -.30, p = .002$). Em linhas gerais, o GE-AT foi 0,46, 0,40, e 0,29 log menos sensível que o GC para as áreas das três elipses, respectivamente. O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre áreas das elipses e sexo ($p > .05$), escolaridade ($p > .05$) e idade ($p > .05$).

GE-AT versus GE-T

Não foram encontradas diferenças significativas entre GE-AT e GE-T para a elipse 1 ($U = 95,5, r = ns, p = .481$), elipse 2 ($U = 104, r = ns, p = ns$) e elipse 3 ($U = 105,5, r = ns, p = ns$). O coeficiente de postos de *Spearman* não mostrou correlação significativa entre áreas das elipses e sexo ($p > .05$), escolaridade ($p > .05$) e idade ($p > .05$).

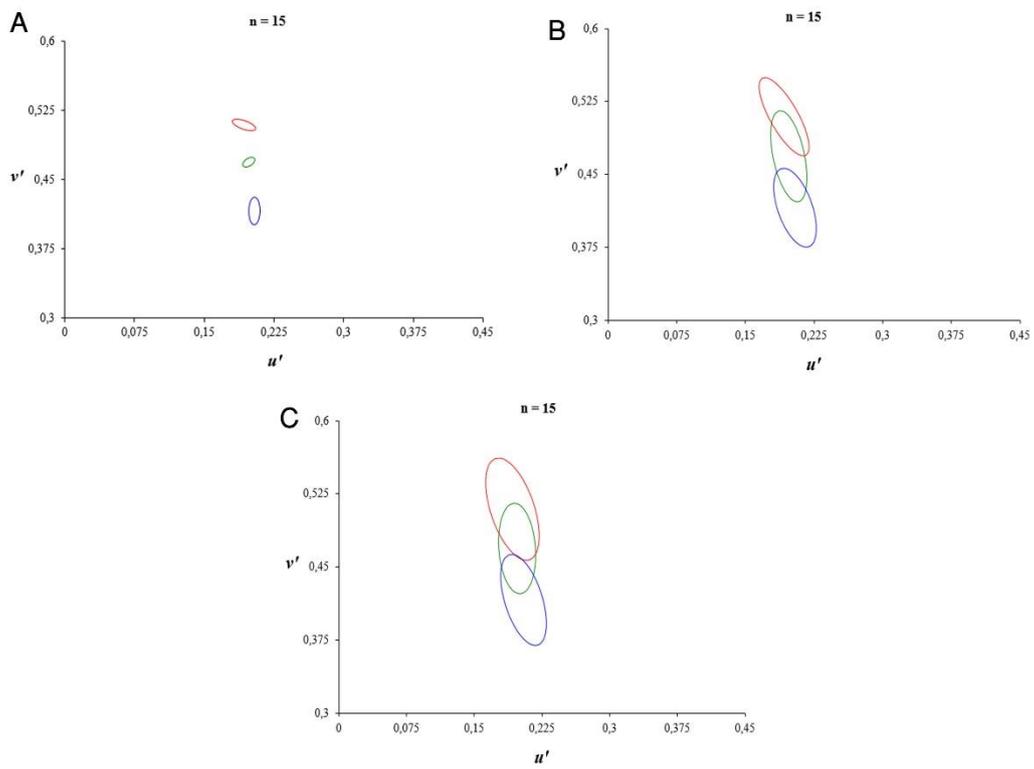


Figura 28. Área das elipses 1 (verde), 2 (vermelha) e 3 (azul) para o grupo controle (A), atípico (B) e típico (C). Os dados estão plotados sobre o diagrama de cromaticidade CIE 1976. Dados estimados e replicados por *bootstrapping*.

Capítulo 7: Discussão

Os objetivos desta dissertação foram medir a sensibilidade ao contraste espacial de luminância e visão de cores de pacientes com EQZ medicados. Esperava-se a partir de nossas hipóteses que a EQZ e a medicação afetasse a sensibilidade ao contraste para detectar estímulos visuais na forma de padrões ondas senoidais acromáticos e a sensibilidade ao contraste cromático para detectar cores ou comprimentos de ondas curto (faixa do azul), médio (faixa do vermelho) e longo (faixa do vermelho). Assim como, esperávamos encontrar prejuízos na discriminação de cores nas três faixas (azul, verde e vermelho).

Os resultados aqui apresentados fornecem evidências de que a EQZ está associada à prejuízos no processamento visual, corroborando com as hipóteses de pesquisa. Os grupos de EQZ demonstraram redução na sensibilidade ao contraste espacial de luminância e discriminação de cores. Até então, estes resultados estão de encontro com outros achados sobre processamento de informação visual na EQZ (Butler et al., 2005; Cadenhead et al., 2013; Shoshina & Shelepin, 2015). De modo geral, a discriminação foi menor para o grupo de pacientes fazendo uso de medicação típica seguido pelos que faziam uso de medicação atípica.

Apesar de alguns estudos especificarem que os grupos estão divididos com base na medicação utilizada, os dados clínicos das amostras não foram indicados, o que traz luz a possíveis erros sistemáticos (Postman & Bruner, 1946). Isto é, como podemos ter certeza que a redução na discriminação visual deve-se apenas a fatores exógenos, como a medicação, se não sabemos se as amostras foram divididas corretamente? Um diferencial do presente trabalho foi evitar variáveis intervenientes que pudessem afetar de alguma forma os resultados. Para isto, não incluímos pacientes com comorbidades (abuso de

álcool, cigarro, depressão, ansiedade, etc.), nem pacientes fazendo uso de medicações que afetam diretamente as vias de processamento visual, como antiepiléticos (ROFF HILTON, HOSKING, & BETTS, 2004).

Mesmo sabendo da dificuldade de encontrar pacientes fazendo uso de medicação antipsicótica associada a, no máximo, um anticolinesterásico (por exemplo) o risco precisava ser tomado para que os resultados apresentassem consistência interna e possível generalização (Leung, 2015).

Os estudos envolvendo pacientes com EQZ e processamento visual apontam para prejuízos que podem ter origem a fatores endógenos (desequilíbrio de neurotransmissores e alterações corticais) e exógenos (Blake et al., 2015). No entanto, existem evidências de que pacientes após primeiro surto, em remissão medicamentosa ou sem fazer uso de medicação podem apresentar melhor discriminação visual do que indivíduos saudáveis e parentes não acometidos (Yue Chen et al., 2003; Shoshina & Shelepin, 2015). Como visto nos capítulos 2 e 3, a hiperfunção de alguns neurotransmissores pode ser responsável por amplificar os sinais que chegam ao córtex visual. Não é difícil compreender que, por exemplo, um paciente em primeiro surto apresenta uma hiperatividade dopaminérgica na via mesocorticolímbica e isto acarreta a alucinações e delírios. O aumento de liberação dopaminérgica afeta diretamente áreas subjacentes, como o NGL e as áreas extra-estriadas, podendo aumentar a discriminação visual (R Desimone, 1998; Noudoost & Moore, 2011). De igual modo, pacientes fazendo uso de medicações que bloqueiam receptores dopaminérgicos ou serotoninérgicos poderão experimentar redução da sintomatologia e consequentes prejuízos visuais (Yue Chen et al., 2003; Meltzer, 2013).

Vias de processamento M, P e K

Embora a verificação da dimensão e especificidade de prejuízos existentes nas vias M, P e K dependam de condições de luminância fotópica, mesópica ou escotópica, inúmeros estudos utilizam esta divisão de forma arbitrária apenas para fins didáticos (Ahmadi, Pouretmad, Esfandiari, Yoonessi, & Yoonessi, 2015; Cadenhead et al., 2013; Yue Chen et al., 2003; R. L. DeValois & DeValois, 1990). Neste sentido, iremos fornecer um panorama simples sobre estas vias e a relação com a medicação na EQZ.

De modo geral, teorias vêm sendo apontadas para explicar a gênese dos prejuízos visuais na EQZ. Boa parte delas apontam para anormalidades nas vias de processamento M e P, que são responsáveis por transmitirem informações visuais específicas da retina, através do NGL, até chegar às áreas corticais responsáveis pelo processamento de forma, cor, profundidade e movimento (Butler et al., 2005; Martínez et al., 2008; Silva et al., 2005; Xu et al., 2001). Seja avaliando a via M ou a via P, estes estudos pontuam que estes prejuízos independem de fatores exógenos, sendo explicados pela própria neurobiologia da EQZ.

Uma importante lacuna nestes estudos é não levar em consideração o tempo de acometimento do transtorno. Sabe-se que o curso da doença afeta inicialmente a via M, em pacientes com menos de 10 anos de acometimento, e em seguida a via P, após cerca de 10 anos de acometimento (Shoshina & Shelepin, 2015; Shoshina, Shelepin, & Semenova, 2014). Todavia, não existem estudos longitudinais ou de neuroimagem que consolidem um determinado tempo para início dos prejuízos. No entanto, observamos em nosso estudo que pacientes com mais de cinco anos de transtorno apresentaram redução para sensibilidade ao contraste de luminância (Figura 24) e discriminação de cores (Figura 25, 26, 27 e 28), o que replica e fortalece o contra-argumento de levar em consideração estas variáveis supracitadas.

Como observado neste estudo, os pacientes com EQZ - independente do grupo - apresentaram redução na sensibilidade ao contraste para todas as frequências espaciais ($p < ,05$) e visão de cores ($p < ,05$). Considerando a seletividade dos neurônios do SVH, a via M apresenta alta responsividade para estímulos com baixas frequências espaciais, enquanto a via P responde melhor a frequências espaciais médias e altas (Souza et al., 2013). Na presença de uma condição que afete o SNC, ambas as vias sofrem ruptura no funcionamento devido ao desequilíbrio de neurotransmissores (Lalor et al., 2012). Por exemplo, uma hiperfunção dopaminérgica causa um aumento do antagonismo funcional entre centro e periferia do campo receptivo das células bipolares; o contrário também é aplicado. Deste modo, anormalidades nestas vias causam prejuízos diretos em estímulos de frequências espaciais e temporais (Cadenhead et al., 1997, 2013).

Uma vez que o ruído de sinais que chegam ao córtex visual pode decorrer de prejuízos nestas vias, existe a ideia de que a via M também desempenha papel na detecção de frequências médias e altas. Para isto, a explicação advém da instabilidade de funcionamento dos bastonetes em níveis altos de contraste, já que a detecção destas frequências ocorre pela atividade somada das vias M e P (Souza et al., 2013).

Uma das hipóteses de pesquisa era a redução da FSC para estímulos espaciais, e nossos resultados apresentam uma diminuição quantitativa da visão espacial para as bandas de frequências estudadas. As diferenças nas frequências altas e na discriminação de cores para os comprimentos de onda curto, médio e longo observadas em nosso estudo podem ser hipotetizadas pelo prejuízo na atividade dos cones ou devido a influência da operação dos sistemas perceptuais (Martínez et al., 2008) e não simplesmente pela responsividade da via P (Ahmadi, Pouretamad, Esfandiari, Yoonessi, & Yoonessi, 2015; Skottun, 2015).

Obviamente não estamos negligenciando a importância destas vias no processamento de informação visual, mas é preciso compreender que pacientes com EQZ podem apresentar um processamento holístico diferente do comum. Apesar da tentativa de isolar grupos de células das vias M, P e K, os estudos psicofísicos nos fornecem bases comportamentais espaciais ou temporais, mas não um panorama completo do funcionamento específico de cada uma destas vias na EQZ.

Mesmo esta sendo uma possibilidade de explicação para a redução do processamento visual nos pacientes com EQZ, seria uma visão reducionista desconsiderar as demais variáveis como o prejuízo da neurotransmissão, principalmente o papel dos antipsicóticos.

Papel dos antipsicóticos

Como discutido no Capítulo 3, sugere-se que os prejuízos na visão de pacientes com EQZ advém da ruptura da neurotransmissão cortical; principalmente dopaminérgica (Blake et al., 2015; Harris et al., 1990)(Blake et al., 2015; Harris et al., 1990). O papel da dopamina na retina já é algo bem estabelecido pela literatura (Djamgoz et al., 1997; Frederick et al., 1982; Harris et al., 1990). Os achados apontam que as vias dopaminérgicas que ascendem da retina têm papel fundamental para detecção de estímulos espaciais e temporais (Harris et al., 1990). Por exemplo, estudos com agonistas dopaminérgicos mostraram que pacientes com Parkinson (onde há depleção dopaminérgica) apresentaram uma recuperação na sensibilidade visual (Bodis-Wollner, 1990).

A dificuldade em estabelecer os efeitos dos antipsicóticos e o processamento visual na esquizofrenia não retira a importância de compreendê-los. A medicação antipsicótica pode alterar o desempenho visual devido à sua farmacodinâmica e afinidade aos receptores

dopaminérgicos e serotoninérgicos. Deste modo, o prejuízo pode ocorrer de forma específica, considerando a neurotransmissão retiniana-estriado ou produzindo redução global na cognição (Shuwairi et al., 2002).

A neurotransmissão dopaminérgica (Figura 2), envolvendo ação das células retinianas horizontais e amácrinas, está envolvida no processo de inibição lateral (Robbins, Djamgoz, & Taylor, 2013; Sannita, 1995; Tagliati, Bodis-Wollner, Kovanecz, & Stanzione, 1994). Logo, uma hiperfunção dopaminérgica explicaria o aumento da habilidade em detectar estímulos espaço-temporais.

A dificuldade em estabelecer correlatos entre EQZ, medicação e processamento visual não exclui a importância dos antipsicóticos. Os antipsicóticos típicos apresentam efeitos adversos como sintomas extrapiramidais que, alcançando os receptores muscarínicos da acetilcolina, apresentam *per se* alterações na detecção de estímulos (Meltzer, 2013). O mecanismo exato dos efeitos adversos da medicação, tal como a sua relação com os receptores não é totalmente estabelecido. Todavia, o aumento de radicais livres e peroxidação lipídica podem causar degeneração macular e afetar os fotorreceptores (Sadowska-Bartosz et al., 2016; Wu, Kosten, & Zhang, 2013). Os pacientes fazendo uso dos antipsicóticos típicos apresentaram diminuição significativa (cerca de 0.30 unidades logarítmicas) em relação ao grupo controle para todas as frequências espaciais (Tabela 5) e visão de cores nos eixos vermelho-verde e azul-amarelo (Figura 26, 27 e 28). O grupo de pacientes fazendo uso da medicação atípica apresentou redução quantitativa em relação ao grupo controle; todavia, a afinidade aos receptores serotoninérgicos pode ter causado o equilíbrio dopaminérgico no processamento visual primário, dando a curva de FSC deste grupo um perfil similar ao do GC.

A relação entre neurotransmissores e vias de processamento da informação visual é forte indicador do funcionamento basal do SVH. As alterações no processamento visual que ocorrem na EQZ independem de idade ou sexo (Collin et al., 2016; Silverstein et al., 2013). Neste estudo, não foram encontradas correlações entre idade e sexo e as variáveis estudadas ($p > ,05$), corroborando com a literatura. No entanto, observamos um menor desempenho de pacientes mais velhos, o que pode ser observado em outros estudos e explicado pela teoria do envelhecimento do Faubert (Faubert, 2002).

A cronicidade da doença e o tempo de uso de medicação sugerem que a via M será a mais deteriorada (Shoshina & Shelepin, 2015). Uma vez que as vias não funcionam de forma totalmente independente, estima-se que, certamente, pacientes usando medicação típica por mais de cinco anos apresentarão redução global no processamento visual. Tal afirmação pode ser observada em nosso estudo, onde pacientes que faziam uso da mesma classe de medicação típica por mais de cinco anos (Tabela 4), apresentaram menor desempenho que o grupo atípico e que o grupo que fazia uso da medicação menos de cinco anos.

Neste estudo, diferenças significativas do GC em relação ao GE foram encontradas para as condições de luminância e discriminação de cores, sugerindo que o uso difuso da medicação, somado ao tempo de doença, em detrimento de só seletividade a medicação causam mais prejuízos em pacientes com EQZ. De forma simples, a soma do uso da medicação com o tempo de acometimento é uma variável importante a ser destacada em estudos futuros.

Procuramos utilizar uma metodologia rigorosa para todos os procedimentos, o que torna-o diferente de outros estudos que variaram em método de mensuração da sensibilidade, tipo de estímulo e forma como o estímulo era apresentado. Procuramos

seguir uma metodologia onde estamos tendo bons resultados em nosso laboratório (Andrade, Silva, & Santos, 2015; Nogueira & Santos, 2013; D. Santos, Antonio, Andrade, & Calvo, 2013).

Os dados aqui apresentados dão suporte ao papel dos antipsicóticos no processamento visual espacial. No entanto, um fator a mais precisa ser adicionado: o viés atencional. Mais uma vez temos o papel da dopamina como moduladora da cognição e atenção. Inúmeros estudos (Desimone, 1998; Fioravanti et al., 2012; Noudoost & Moore, 2011) apontam que a hipofunção dopaminérgica tem implicação direta com diminuição da atenção, controle inibitório e nas funções executivas. Uma vez que nossos procedimentos demandam bastante atenção, não podemos deixar de mencionar que mais uma vez a dopamina pode estar desempenhando um papel mais importante do que o que pensávamos.

Para detectar estímulos ambientais, a atenção visual é um mecanismo chave que o cérebro usa. Estudos psicofísicos apontam que dirigir a atenção a um determinado local ou estímulo tem influência na detecção de aspectos espaço-temporais do processamento visual (Lee, Baek, Lu, & Mather, 2014; Pestilli, Viera, & Carrasco, 2007; Pollux, Hall, Roebuck, & Guo, 2011). Considerando que a atenção e motivação são afetadas na EQZ (Fioravanti et al., 2012) e que o uso de medicação típica causa hipofunção dopaminérgica, é notável seu papel na redução da FSC e detecção ou discriminação de cores, mesmo comparando ao grupo de pacientes fazendo uso de antipsicóticos atípicos. Isso também pode servir como ligação entre as teorias, uma vez que a diminuição na atividade da amígdala e outras estruturas do lobo límbico conseqüentemente diminuem ativação ao menos da via M (Bocanegra & Zeelenberg, 2011).

Apesar dos nossos resultados serem consistentes e decorrentes de uma metodologia rigorosa e amplamente replicada por pesquisadores em todo o mundo, nossas limitações

precisam ser consideradas. Primeiro, este é um estudo comportamental ou psicofísico, e tal desenho não permite a avaliação das relações fisiológicas, mecanicistas ou genéticas entre EQZ e processamento visual. Em segundo lugar, mesmo o uso de procedimentos clássicos, confiáveis e rigorosos, a psicofísica visual pode ser incapaz de avaliar outros aspectos da função visual sem ser comportamentais.

Portanto, recomendamos o uso combinado de múltiplos métodos (por exemplo, eletrofisiologia e imageamento) com a psicofísica para facilitar a compreensão dos mecanismos que deseja-se avaliar. Outra limitação deve-se ao tamanho relativamente pequeno da amostra (em comparação a estudos com mais de 20 pacientes por grupo). Ainda, a não divisão dos pacientes de acordo com o tempo de acometimento da doença (utilizando 10 anos como referência) e a quantidade de surtos apresentam-se como variáveis de limitação. Isto nos traz a ideia de realizar estudos futuros comparando diversos tipos de medicação (típica, atípica, mista), maior tempo de acometimento, quantidade de surtos psicóticos e avaliar comorbidades como covariáveis para verificar se existe alguma mudança no perfil do desempenho visual nos pacientes com EQZ

Considerações Finais

Por fim, o presente estudo utilizou medidas psicofísicas para mensuração do processamento visual de objetos modulados por frequências espaciais e de cores em pacientes com EQZ medicados com antipsicóticos típicos e atípicos. Os resultados aqui obtidos apontaram que pacientes fazem uso de medicação atípica tiveram melhor desempenho comparados aos fazendo uso de medicação típica. O tempo de acometimento e o tipo de medicação utilizada tem implicação direta com a percepção visual. Mesmo sabendo que nem todos os pacientes respondem de forma igual ao tratamento medicamentoso, faz-se necessário seguir, primeiramente, o algoritmo e diretrizes de tratamento para pacientes com EQZ. Nosso estudo destaca a importância de compreender a relação entre medicação, processamento visual e EQZ.

Referências

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 22(5), 417–428.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Addington, J., Addington, D., & Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5(2), 123–134. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90039-T](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90039-T)
- ADELMAN. (2013). *Sensory System I: Vision and Visual Systems*. Birkhäuser.
- Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, W. V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(4), 437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>
- Ahmadi, K., Pouretmad, H. R., Esfandiari, J., Yoonessi, A., & Yoonessi, A. (2015). Psychophysical Evidence for Impaired Magno, Parvo, and Konio-cellular Pathways in Dyslexic Children. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 10(4), 433–440.
<https://doi.org/10.4103/2008-322X.176911>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. Recuperado de <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
- Andrade, M. J. O., Silva, J. A., & Santos, N. A. (2015). Influência do Cronotipo e do Horário da Medida na Sensibilidade ao Contraste Visual, 28(3), 522–531.
<https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528311>

- Andreasen NC. (1982). Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784–788.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005>
- Antal, M. (1979). Ketamine-induced ultrastructural changes in the retina. *Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie. Albrecht Von Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 210(1), 43–53.
- (APA), A. P. A. (2014). *DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Artmed Editora.
- Araújo, Á. C., & Lotufo Neto, F. (2014). A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 16(1), 67–82.
- Armington, J. (2012). *Visual Psychophysics and Physiology: A Volume Dedicated to Lorrin Riggs*. Elsevier.
- Armstrong, R. A. (2011). Visual Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/908306>
- Asgharpour, M., Tehrani-Doost, M., Ahmadi, M., & Moshki, H. (2015). Visual attention to emotional face in schizophrenia: an eye tracking study. *Iranian Journal of Psychiatry*, 10(1), 13–18.
- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, 54(1), 95–96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Bauer, P. J. (2013). *The Complex of cGMP-gated Channel and Na/Ca²⁺, K Exchanger in Rod Photoreceptors*. Landes Bioscience. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6380/>

- Bellivier, F., Geoffroy, P. A., Scott, J., Schurhoff, F., Leboyer, M., & Etain, B. (2013). Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Frontiers in Bioscience*, *5*, 845–863.
- Bernstein, D. (2013). *Essentials of Psychology*. Cengage Learning.
- Bex, P. J., & Makous, W. (2002). Spatial frequency, phase, and the contrast of natural images. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, *19*(6), 1096–1106.
- Blake, R., Silverstein, S., Keane, B. P., Green, M., & Kéri, S. (2015). *Visual Dysfunction in Schizophrenia: A View into the Mechanisms of Madness?* Frontiers Media SA.
- Blakemore, C. B., & Rushton, W. A. (1965). The rod increment threshold during dark adaptation in normal and rod monochromat. *The Journal of Physiology*, *181*(3), 629–640. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1965.sp007787>
- Blaya, M. (1961). Estudo crítico dos derivados fenotiazínicos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *19*(1), 35–40. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1961000100005>
- Bleich, A., Brown, S. L., Kahn, R., & van Praag, H. M. (1988). The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *14*(2), 297–315.
- Bocanegra, B. R., & Zeelenberg, R. (2011). Emotional cues enhance the attentional effects on spatial and temporal resolution. *Psychonomic Bulletin & Review*, *18*(6), 1071–1076. <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0156-z>
- Bodis-Wollner, I. (1990). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 296–302.
- Bortolon, C., Capdevielle, D., Salesse, R. N., & Raffard, S. (2016). Self-Face Recognition in Schizophrenia: An Eye-Tracking Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00003>

- Bowman, K. J. (1982). A Method for Quantitative Scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmologica*, 60(6), 907–916. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1982.tb00621.x>
- Brandies, R., & Yehuda, S. (2008). The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 611–656. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.004>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Bruce, V., Green, P. R., & Georgeson, M. A. (2003). *Visual Perception: Physiology, Psychology, & Ecology*. Psychology Press.
- Buckley, P. F. (2005). Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(3), 193–204.
- Buldyrev, I., & Taylor, W. R. (2013). Inhibitory mechanisms that generate centre and surround properties in ON and OFF brisk-sustained ganglion cells in the rabbit retina. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 1), 303–325. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.243113>
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J., & Keemink, C. J. (1989). Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(3), 341–345.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., Van der Wildt, G. J., & Van Deursen, J. B. (1987). Effect of levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 22(3), 365–369. <https://doi.org/10.1002/ana.410220313>

- Butler, P. D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., ... Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *62*(5), 495–504. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.495>
- Cadenhead, K. S., Dobkins, K., McGovern, J., & Shafer, K. (2013). Schizophrenia spectrum participants have reduced visual contrast sensitivity to chromatic (red/green) and luminance (light/dark) stimuli: new insights into information processing, visual channel function, and antipsychotic effects. *Frontiers in Psychology*, *4*, 535. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00535>
- Cadenhead, K. S., Geyer, M. A., Butler, R. W., Perry, W., Sprock, J., & Braff, D. L. (1997). Information processing deficits of schizophrenia patients: relationship to clinical ratings, gender and medication status. *Schizophrenia Research*, *28*(1), 51–62. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00085-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00085-6)
- Campbell, F. W., & Maffei, L. (1974). Contrast and spatial frequency. *Scientific American*, *231*(5), 106–114. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1174-106>
- Cardno, A. G., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGUFFIN, P. (2001). Twin study of symptom dimensions in psychoses. *The British Journal of Psychiatry*, *179*(1), 39–45. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.1.39>
- Cardno AG, Marshall E, Coid B, & et al. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: The maudsey twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, *56*(2), 162–168. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.162>
- Chalupa, L. M., & Werner, J. S. (2004). *The Visual Neurosciences*. MIT Press.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1973). *Disordered thought in schizophrenia* (Vol. xi). East Norwalk, CT, US: Appleton-Century-Crofts.

- Charan, J., & Biswas, T. (2013). How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research? *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(2), 121–126. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116232>
- Chen, Y. (2011). Abnormal Visual Motion Processing in Schizophrenia: A Review of Research Progress. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 709–715. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr020>
- Chen, Y., Levy, D. L., Sheremata, S., Nakayama, K., Matthyse, S., & Holzman, P. S. (2003). Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1795–1801. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1795>
- Chen, Y., Nakayama, K., Levy, D., Matthyse, S., & Holzman, P. (2003). Processing of global, but not local, motion direction is deficient in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61(2–3), 215–227.
- Chen, Y., Palafox, G. P., Nakayama, K., Levy, D. L., Matthyse, S., & Holzman, P. S. (1999). Motion perception in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(2), 149–154.
- Choi, S., Kiai, N., Sihra, A., & Xu, L. (2015). Visual perception of light intensity in *Drosophila melanogaster* wild type and *ort1* mutants. *The Expedition*, 4(0). Recuperado de <http://ojs.library.ubc.ca/index.php/expedition/article/view/186411>
- Collin, G., Turk, E., & van den Heuvel, M. P. (2016). Connectomics in Schizophrenia: From Early Pioneers to Recent Brain Network Findings. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(3), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.01.002>

- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*, *69*(12), e113–e125.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Copenhagen, D. R., & Jahr, C. E. (1989). Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors. *Nature*, *341*(6242), 536–539.
<https://doi.org/10.1038/341536a0>
- Cornsweet, T. (2012). *Visual Perception*. Academic Press.
- Costa, E., Davis, J. M., Dong, E., Grayson, D. R., Guidotti, A., Tremolizzo, L., & Veldic, M. (2004). A GABAergic cortical deficit dominates schizophrenia pathophysiology. *Critical Reviews in Neurobiology*, *16*(1–2), 1–23.
- Cronenwett, W. J., & Csernansky, J. (2010). Thalamic pathology in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *4*, 509–528.
- Danilova, M. V., & Mollon, J. D. (2012). Foveal color perception: minimal thresholds at a boundary between perceptual categories. *Vision Research*, *62*, 162–172.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.04.006>
- Danivas, V., & Venkatasubramanian, G. (2013). Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian Journal of Psychiatry*, *55*(2), 207–208. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.111475>
- de Souza, C. F., Kalloniatis, M., Polkinghorne, P. J., McGhee, C. N. J., & Acosta, M. L. (2012). Functional activation of glutamate ionotropic receptors in the human peripheral retina. *Experimental Eye Research*, *94*(1), 71–84.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.11.008>
- Dean, K., & Murray, R. M. (2005). Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *7*(1), 69–80.

- Dehaene, S. (2003). The neural basis of the Weber-Fechner law: a logarithmic mental number line. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(4), 145–147.
- Delahunt, P. B., Webster, M. A., Ma, L., & Werner, J. S. (2004). Long-term renormalization of chromatic mechanisms following cataract surgery. *Visual neuroscience*, 21(3), 301–307. <https://doi.org/10.1017/S0952523804213025>
- DeLisi, L. E., Szulc, K. U., Bertisch, H. C., Majcher, M., & Brown, K. (2006). Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 71–78.
- Derrington, A. M., & Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *The Journal of Physiology*, 357, 219–240.
- Desimone, R. (1998). Visual attention mediated by biased competition in extrastriate visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1373), 1245–1255.
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 193–222. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.001205>
- Detwiler, P. B., & Gray-Keller, M. P. (1992). Some unresolved issues in the physiology and biochemistry of phototransduction. *Current Opinion in Neurobiology*, 2(4), 433–438. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(92\)90176-L](https://doi.org/10.1016/0959-4388(92)90176-L)
- DeValois, K. K., & Webster, M. A. (2011). Color vision. *Scholarpedia*, 6(4), 3073. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.3073>
- DeValois, R. L., & DeValois, K. K. (1990). *Spatial Vision*. Oxford University Press.

- Djamgoz, M. B., Hankins, M. W., Hirano, J., & Archer, S. N. (1997). Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Research*, 37(24), 3509–3529. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00129-6)
- Drake, R. J., Addington, J., Viswanathan, A. C., Lewis, S. W., Cotter, J., Yung, A. R., & Abel, K. M. (2016). How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(3), e283-289. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09369>
- Drew, S. (2005). Anatomy And Physiology Of The Eye, Contrast, Contrast Sensitivity, Luminance Perception And Psychophysics. Recuperado de <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiftYHmpqXQAhUEE5AKHTC5BiEQFggoMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.ict.griffith.edu.au%2Fteaching%2F1008ICT%2Fdocs%2Fhumanvision.doc&usq=AFQjCNHNpPepWo6nyldPkIrjo6qpQsoIgg&bvm=bv.138493631,d.Y2I&cad=rja>
- Elmer, B. M., & McAllister, A. K. (2012). Major histocompatibility complex I proteins in brain development and plasticity. *Trends in neurosciences*, 35(11), 660–670. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.001>
- Fairchild, M. D. (2005). *Color Appearance Models*. John Wiley & Sons.
- Fan, X., Goff, D. C., & Henderson, D. C. (2007). Inflammation and schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(7), 789–796. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.7.789>
- Faubert, J. (2002). Visual perception and aging. *Canadian Journal of Experimental Psychology = Revue Canadienne De Psychologie Experimentale*, 56(3), 164–176.

- Fearon, P., O'Connell, P., Frangou, S., Aquino, P., Nosarti, C., Allin, M., ... Murray, R. (2004). Brain volumes in adult survivors of very low birth weight: a sibling-controlled study. *Pediatrics*, *114*(2), 367–371.
- Felleman, D. J., & Essen, D. C. V. (1991). Felleman, D. J. & Van Essen, V. C. Distributed hierarchical processing in primate visual cortex. *Cereb. Cortex* *1*, 1-47. *ResearchGate*, *1*(1), 1–47. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1>
- Fernandes, L. C., & Urbano, L. C. de V. (2008). Efficiency of color vision tests in hereditary dyschromatopsia: case report. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, *71*(4), 585–588. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000400023>
- Fernstrom, J. D., & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of Nutrition*, *137*(6 Suppl 1), 1539S–1547S; discussion 1548S.
- Ferrari, A. J., Saha, S., McGrath, J. J., Norman, R., Baxter, A. J., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2012). Health states for schizophrenia and bipolar disorder within the Global Burden of Disease 2010 Study. *Population Health Metrics*, *10*, 16. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-16>
- Fillman, S. G., Sinclair, D., Fung, S. J., Webster, M. J., & Shannon Weickert, C. (2014). Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, *4*(2), e365. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.8>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fischer, B. A., & Carpenter, W. T. (2009). Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of*

Neuropsychopharmacology, 34(9), 2081–2087.

<https://doi.org/10.1038/npp.2009.32>

Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(6), 889–905.

<https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>

Fox, P. T., Fox, J. M., Raichle, M. E., & Burde, R. M. (1985). The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a positron emission tomographic study. *Journal of Neurophysiology*, 54(2), 348–369.

Frederick, J. M., Rayborn, M. E., Laties, A. M., Lam, D. M., & Hollyfield, J. G. (1982).

Dopaminergic neurons in the human retina. *The Journal of Comparative Neurology*, 210(1), 65–79. <https://doi.org/10.1002/cne.902100108>

Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience (New York, N.Y.)*, 3(2), 89–97.

Fujishiro, H., Iseki, E., Kasanuki, K., Murayama, N., Ota, K., Suzuki, M., & Sato, K.

(2012). Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(11), 1138–1146.

<https://doi.org/10.1002/gps.2836>

Furlan, M., & Smith, A. T. (2016). Global Motion Processing in Human Visual Cortical Areas V2 and V3. *Journal of Neuroscience*, 36(27), 7314–7324.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0025-16.2016>

Gazzaniga, M. S. (2004). *The Cognitive Neurosciences*. MIT Press.

Geller, A. M. (2001). A table of color distance scores for quantitative scoring of the

Lanthony Desaturate color vision test. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(3), 265–267.

- Gilbert, C. D., & Li, W. (2013). Top-down influences on visual processing. *Nature reviews. Neuroscience*, *14*(5). <https://doi.org/10.1038/nrn3476>
- Giurfa, M., & Menzel, R. (1997). Insect visual perception: complex abilities of simple nervous systems. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*(4), 505–513.
[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80030-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80030-X)
- Goldstein, E. B. (2009). *Sensation and Perception*. Cengage Learning.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness* (Vol. xiii). New York, NY, US: W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Götz, K. G. (1968). Flight control in *Drosophila* by visual perception of motion. *Kybernetik*, *4*(6), 199–208. <https://doi.org/10.1007/BF00272517>
- Gouveia, V. V., Mendes, L. A. de C., Souza, L. E. C. de, Cavalcanti, T. M., Melo, R. L. P. de, & Oliveira, G. F. de. (2015). Escala de avaliação da fadiga: adaptação para profissionais da saúde. *Rev. psicol. organ. trab*, *15*(3), 246–256.
- Gracitelli, C. P. B., Vaz de Lima, F. B., Bressan, R. A., & Paranhos, A. (2013). Visual field loss in schizophrenia: evaluation of magnocellular pathway dysfunction in schizophrenic patients and their parents. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, *7*, 1015–1021. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S43897>
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, *153*(3), 321–330.
<https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Hamilton, D. B., Albrecht, D. G., & Geisler, W. S. (1989). Visual cortical receptive fields in monkey and cat: spatial and temporal phase transfer function. *Vision Research*, *29*(10), 1285–1308.

- Harris, J. P., Calvert, J. E., Leendertz, J. A., & Phillipson, O. T. (1990). The influence of dopamine on spatial vision. *Eye (London, England)*, *4* (Pt 6), 806–812.
<https://doi.org/10.1038/eye.1990.127>
- Harrison, P. J., & Owen, M. J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet (London, England)*, *361*(9355), 417–419.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12379-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12379-3)
- Hasrod, N., & Rubin, A. (2015). Colour vision: A review of the Cambridge Colour Test and other colour testing methods. *African Vision and Eye Health*, *74*(1), 7 pages.
<https://doi.org/10.4102/aveh.v74i1.23>
- Heaton, R., Paulsen, J. S., McAdams, L. A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., ... Jeste, D. V. (1994). Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Archives of General Psychiatry*, *51*(6), 469–476.
- Heywood, C. A., & Kentrige, R. W. (2003). Achromatopsia, color vision, and cortex. *Neurologic Clinics*, *21*(2), 483–500.
- Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., & Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert review of neurotherapeutics*, *10*(1), 43–57. <https://doi.org/10.1586/ern.09.143>
- Holzman, P. S., Solomon, C. M., Levin, S., & Waternaux, C. S. (1984). Pursuit Eye Movement Dysfunctions in Schizophrenia: Family Evidence for Specificity. *Archives of General Psychiatry*, *41*(2), 136–139.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790130030004>
- Hong, L. E., Turano, K. A., O'Neill, H. B., Hao, L., Wonodi, I., McMahon, R. P., & Thaker, G. K. (2009). Is Motion Perception Deficit in Schizophrenia a Consequence of Eye-Tracking Abnormality? *Biological psychiatry*, *65*(12), 1079–1085. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.021>

- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Hubel, D. H. (1978). Effects of deprivation on the visual cortex of cat and monkey. *Harvey Lectures*, 72, 1–51.
- Hubel, D. H. H., & Wiesel, T. N. W. (2004). *Brain and Visual Perception: The Story of a 25-Year Collaboration*. Oxford University Press.
- Huttunen, M. O., & Niskanen, P. (1978). Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 35(4), 429–431.
- Ingling, C. R., & Tsou, B. H. (1988). Spectral sensitivity for flicker and acuity criteria. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and Image Science*, 5(8), 1374–1378.
- Innamorati, M., Baratta, S., Di Vittorio, C., Lester, D., Girardi, P., Pompili, M., ... Amore, M. (2013). Atypical Antipsychotics in the Treatment of Depressive and Psychotic Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia: A Naturalistic Study, Atypical Antipsychotics in the Treatment of Depressive and Psychotic Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia: A Naturalistic Study. *Schizophrenia Research and Treatment, Schizophrenia Research and Treatment*, 2013, 2013, e423205.
<https://doi.org/10.1155/2013/423205>, [10.1155/2013/423205](https://doi.org/10.1155/2013/423205)
- Ishihara, S. (1972). *The Series of Plates Designed as a Test for Colour-Blindness*.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271–287.
- Javitt, D. C. (2009). Sensory Processing in Schizophrenia: Neither Simple nor Intact. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1059–1064. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110>

- Kandel, E., & Schwartz, J. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw Hill Professional.
- Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 360–369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.360>
- Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G., & Janka, Z. (2002). Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 190–196. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.190>
- Kernell, D. (2016). *Colours and Colour Vision: An Introductory Survey*. Cambridge University Press.
- Kim, Y.-K. (2005). The Role of Cytokine Network in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, *1*(2), 123–131. <https://doi.org/10.2174/1573400054065604>
- Kirby, E., Bandelow, S., & Hogervorst, E. (2010). Visual impairment in Alzheimer’s disease: a critical review. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, *21*(1), 15–34. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-080785>
- Kirkbride, J. B., Susser, E., Kundakovic, M., Kresovich, J. K., Smith, G. D., & Relton, C. L. (2012). Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? *Epigenomics*, *4*(3), 303–315. <https://doi.org/10.2217/epi.12.20>
- Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., Kristensen, C. H., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Executive functions rehabilitation for schizophrenia: a critical systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(1), 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.001>
- Koethe, D., Kranaster, L., Hoyer, C., Gross, S., Neatby, M. A., Schultze-Lutter, F., ... Leweke, F. M. (2009). Binocular depth inversion as a paradigm of reduced visual

- information processing in prodromal state, antipsychotic-naïve and treated schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(4), 195–202. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0851-6>
- Kolb, H., & Famiglietti, E. V. (1974). Rod and Cone Pathways in the Inner Plexiform Layer of Cat Retina. *Science*, 186(4158), 47–49. <https://doi.org/10.1126/science.186.4158.47>
- Kringlen, E. (2000a). Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 4–11.
- Kringlen, E. (2000b). Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 4–11.
- Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British Medical Bulletin*, 114(1), 169–179. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Lalor, E. C., De Sanctis, P., Krakowski, M. I., & Foxe, J. J. (2012). Visual sensory processing deficits in schizophrenia: is there anything to the magnocellular account? *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.022>
- Lanthony, P. (1978). The desaturated panel D-15. *Documenta Ophthalmologica*, 46(1), 185–189. <https://doi.org/10.1007/BF00174107>
- Lanthony, P., & Dubois-Poulsen, A. (1973). [Desaturated Farnsworth 15]. *Bulletin Des Societes D'ophtalmologie De France*, 73(9–10), 861–866.
- Lee, T.-H., Baek, J., Lu, Z., & Mather, M. (2014). How Arousal Modulates the Visual Contrast Sensitivity Function. *Emotion (Washington, D.C.)*, 14(5), 978–984. <https://doi.org/10.1037/a0037047>
- Legge, G. E. (1978). Sustained and transient mechanisms in human vision: temporal and spatial properties. *Vision Research*, 18(1), 69–81.

- Leung, L. (2015). Validity, reliability, and generalizability in qualitative research. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 4(3), 324–327.
<https://doi.org/10.4103/2249-4863.161306>
- Levine, M. W., & Shefner, J. M. (1991). *Fundamentals of Sensation and Perception*. Brooks/Cole Publishing Company.
- Levine, M. W., & Zimmerman, R. P. (1988). Evidence for local circuits within the receptive fields of retinal ganglion cells in goldfish. *Visual Neuroscience*, 1(4), 377–385. <https://doi.org/10.1017/S0952523800004144>
- Levy, D. L., Sereno, A. B., Gooding, D. C., & O'Driscoll, G. A. (2010). Eye Tracking Dysfunction in Schizophrenia: Characterization and Pathophysiology. *Current topics in behavioral neurosciences*, 4, 311–347.
- Li, M., & Spaulding, W. D. (2016). *The Neuropsychopathology of Schizophrenia: Molecules, Brain Systems, Motivation, and Cognition*. Springer.
- Lima, F. B. V. de, Gracitelli, C. P. B., Paranhos Junior, A., & Bressan, R. A. (2013). Evaluation of magnocellular pathway abnormalities in schizophrenia: a frequency doubling technology study and clinical implications. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 76(2), 85–89. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000200006>
- Liu, C.-S. J., Bryan, R. N., Miki, A., Woo, J. H., Liu, G. T., & Elliott, M. A. (2006). Magnocellular and Parvocellular Visual Pathways Have Different Blood Oxygen Level–Dependent Signal Time Courses in Human Primary Visual Cortex. *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1628–1634.
- Lourenço, R. A., & Veras, R. P. (2006). Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Revista de Saúde Pública*, 40(4), 712–719.
<https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023>

- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Current directions in psychological science*, 16(2), 70–74. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x>
- Mancuso, K., Neitz, M., & Neitz, J. (2006). An adaptation of the Cambridge Colour Test for use with animals. *Visual Neuroscience*, 23(3–4), 695–701. <https://doi.org/10.1017/S0952523806233364>
- Marneros, A., Andreasen, N. C., & Tsuang, M. T. (2012). *Negative Versus Positive Schizophrenia*. Springer Science & Business Media.
- Marsman, A., Mandl, R. C. W., Klomp, D. W. J., Bohlken, M. M., Boer, V. O., Andreychenko, A., ... Hulshoff Pol, H. E. (2014). GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study. *NeuroImage : Clinical*, 6, 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.10.005>
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Dias, E. C., Hagler, D. J., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., ... Javitt, D. C. (2008). Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(30), 7492–7500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1852-08.2008>
- MASLAND, R. H. (2012). The tasks of amacrine cells. *Visual neuroscience*, 29(1), 3–9.
- Massey, S. C., & Miller, R. F. (1990). N-methyl-D-aspartate receptors of ganglion cells in rabbit retina. *Journal of Neurophysiology*, 63(1), 16–30.
- Matsuda, Y., Matsui, M., Tonoya, Y., Ebihara, N., & Kurachi, M. (2011). Useful visual field in patients with schizophrenia: a choice reaction time study. *Perceptual and Motor Skills*, 112(2), 369–381. <https://doi.org/10.2466/15.19.22.27.PMS.112.2.369-381>

- Maunsell, J. H., & Newsome, W. T. (1987). Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *10*, 363–401.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.002051>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, *30*, 67–76.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Meltzer, H. Y. (2013). Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual Review of Medicine*, *64*, 393–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161504>
- Merigan, W. H., & Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 369–402.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.002101>
- Mitchell, A. J., & Dinan, T. G. (2010). Schizophrenia: a multisystem disease? *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *24*(4_supplement), 5–7.
<https://doi.org/10.1177/1359786810382059>
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012a). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012b). From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Mollon, J. D., & Regan, B. C. (2000). Cambridge Colour Test Handbook. Recuperado de <https://sites.oxy.edu/clint/physio/article/CAMBRIDGECOLOURTESTHandbook.pdf>

- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). Immune System and Schizophrenia. *Current immunology reviews*, 6(3), 213–220.
- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., & Schwarz, M. J. (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6600), 681–682.
- Na, K.-S., Jung, H.-Y., & Kim, Y.-K. (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 277–286.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.022>
- Nakayama, K. (1985). Biological image motion processing: a review. *Vision Research*, 25(5), 625–660.
- Nakazawa, K., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., & Belforte, J. E. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, 62(3), 1574–1583.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022>
- Nathans, J., Piatandra, T., Eddy, R. L., Shows, T. B., & Hogness, D. S. (1986). Molecular Genetics of Inherited Variation in Human Color Vision.
- Nogueira, R. M. T. B. L. (2010, junho 1). *Percepção visual de contraste em portadores de esquizofrenia e parentes não acometidos* (text). Universidade de São Paulo.
Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-30072010-103810/>

- Nogueira, R. M. T. B. L., & Santos, N. A. (2013). Visual contrast sensitivity in adults with schizophrenia and relatives not affected. *Estudos de Psicologia (Natal)*, *18*(1), 137–143. <https://doi.org/10.1590/S1413-294X2013000100022>
- Nosarti, C., Al-Asady, M. H. S., Frangou, S., Stewart, A. L., Rifkin, L., & Murray, R. M. (2002). Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 7), 1616–1623.
- Noudoost, B., & Moore, T. (2011). The role of neuromodulators in selective attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(12), 585–591. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.006>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., s, Labad, X., Kulkarni, J., ... Kulkarni, J. (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review, Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment, Schizophrenia Research and Treatment*, *2012*, *2012*, e916198. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>, [10.1155/2012/916198](https://doi.org/10.1155/2012/916198)
- Oliveira, A. R. (2015). *Avaliações psicofísicas cromática e acromática de homens e mulheres expostos a solventes orgânicos*. Recuperado de <http://tede.biblioteca.ufpb.br/bitstream/tede/7517/2/arquivototal.pdf>
- Ong, G. L., Ripley, L. G., Newsom, R. S. B., & Casswell, A. G. (2003). Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *The British Journal of Ophthalmology*, *87*(6), 747–752.
- Paramei, G. V. (2012). Color discrimination across four life decades assessed by the Cambridge Colour Test. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, *29*(2), A290-297.

- Pelli, D. G., & Bex, P. (2013). Measuring contrast sensitivity. *Vision Research*, *90*, 10–14.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.04.015>
- Pelli, D. G., & Farell, B. (1999). Why use noise? *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, *16*(3), 647–653.
- Pestilli, F., Viera, G., & Carrasco, M. (2007). How do attention and adaptation affect contrast sensitivity? *Journal of vision*, *7*(7), 9.1-912. <https://doi.org/10.1167/7.7.9>
- Phillipson, O. T., & Harris, J. P. (1985). Perceptual changes in schizophrenia: a questionnaire survey. *Psychological Medicine*, *15*(4), 859–866.
- Pickard, G. E., & Sollars, P. J. (2012). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, *162*, 59–90.
https://doi.org/10.1007/112_2011_4
- Pollux, P. M. J., Hall, S., Roebuck, H., & Guo, K. (2011). Event-related potential correlates of the interaction between attention and spatiotemporal context regularity in vision. *Neuroscience*, *190*, 258–269.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.043>
- Pomarol-Clotet, E., Oh, T. M. S. S., Laws, K. R., & McKenna, P. J. (2008). Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *192*(2), 92–97. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.032102>
- Popova, E., & Kuppenova, P. (2013). Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vision Research*, *88*, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.06.004>
- Postman, L., & Bruner, J. S. (1946). The Reliability of Constant Errors in Psychophysical Measurement. *The Journal of Psychology*, *21*(2), 293–299.
<https://doi.org/10.1080/00223980.1946.9917288>

- Purpura, K., Tranchina, D., Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1990). Light adaptation in the primate retina: Analysis of changes in gain and dynamics of monkey retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience*, 4(1), 75–93.
<https://doi.org/10.1017/S0952523800002789>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001a). Cones and Color Vision. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11059/>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001b). Phototransduction. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10806/>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001c). Retinal Circuits for Detecting Differences in Luminance. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11052/>
- Rao, G. T., Stella, R. J., Babu, B., Ravindranadh, K., Venkata Reddy, C., Shim, J., & Ravikumar, R. V. S. S. N. (2015). Structural, optical and magnetic properties of Mn²⁺ doped ZnO-CdS composite nanopowder. *Materials Science and Engineering: B*, 201, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2015.06.012>
- Rebrik, T. I., & Korenbrot, J. I. (2004). In Intact Mammalian Photoreceptors, Ca²⁺-dependent Modulation of cGMP-gated Ion Channels Is Detectable in Cones but Not in Rods. *The Journal of General Physiology*, 123(1), 63–76.
<https://doi.org/10.1085/jgp.200308952>
- Regan, B. C., Reffin, J. P., & Mollon, J. D. (1994). Luminance noise and the rapid determination of discrimination ellipses in colour deficiency. *Vision Research*, 34(10), 1279–1299. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)90203-8)

- Robbins, J. G., Djamgoz, M. B., & Taylor, A. (2013). *Basic and Clinical Perspectives in Vision Research: A Celebration of the Career of Hisako Ikeda*. Springer Science & Business Media.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JJ, & et al. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 241–247. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.241>
- ROFF HILTON, E. J., HOSKING, S. L., & BETTS, T. (2004). The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure*, 13(2), 113–128. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00082-7](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00082-7)
- Roles of Amacrine Cells by Helga Kolb – Webvision. ([s.d.]). Recuperado 14 de noviembre de 2016, de <http://webvision.med.utah.edu/book/part-iii-retinal-circuits/roles-of-amacrine-cells/>
- Roux, P., Passerieux, C., & Ramus, F. (2015). An eye-tracking investigation of intentional motion perception in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 40(2), 118–125.
- Rushton, W. A. (1965). The rod dark adaptation curve measured above cone threshold. *The Journal of Physiology*, 181(3), 641–644.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2011). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Sadowska-Bartosz, I., Galiniak, S., Bartosz, G., Zuberek, M., Grzelak, A., & Dietrich-Muszalska, A. (2016). Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.010>

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sannita, W. G. (1995). Electrophysiology of the visual system: from neuroscience to human neuropharmacology. *Neuropsychobiology*, 32(4), 208–213.
- Santos, D., Antonio, N., Andrade, S. M., & Calvo, B. F. (2013). Detection of spatial frequency in brain-damaged patients: influence of hemispheric asymmetries and hemineglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00092>
- Santos, N. A. dos, & Simas, M. L. de B. (2001). Contrast Sensitivity Function: Indicator of the Visual Perception of Form and of the Spatial Resolution. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14(3), 589–597. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722001000300014>
- Santos, N. A. dos, Simas, M. L. de B., & Nogueira, R. M. T. B. L. (2003). Visual processing of form in the aged: threshold contrast curves to angular and spatial frequency. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16(2), 271–277.
<https://doi.org/10.1590/S0102-79722003000200007>
- Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (2009). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology* (Fourth Edition). American Psychiatric Publishing. Recuperado de
<http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9781585623860>
- Schiffman, H. R. (1990). *Sensation and perception: An integrated approach, 3rd ed* (Vol. xxi). Oxford, England: John Wiley & Sons.
- Schreuder, D. A. (2014). *Vision and Visual Perception*. Archway Publishing.

- Schubert, P., & Kirchner, M. (2014). Ellipse area calculations and their applicability in posturography. *Gait & Posture*, *39*(1), 518–522.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.09.001>
- Schultz, C. C., Wagner, G., Koch, K., Gaser, C., Roebel, M., Schachtzabel, C., ... Schlösser, R. G. M. (2013). The visual cortex in schizophrenia: alterations of gyrification rather than cortical thickness--a combined cortical shape analysis. *Brain Structure & Function*, *218*(1), 51–58. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0374-1>
- Seeman, M. V. (2012). Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(5), 363–371. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01822.x>
- Selten, J. P., van der Graaf, Y., van Duursen, R., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (1999). Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch Flood Disaster. *Schizophrenia Research*, *35*(3), 243–245.
- Shapley, R., & Enroth-Cugell, C. (1984). Chapter 9 Visual adaptation and retinal gain controls. *Progress in Retinal Research*, *3*(C), 263–346.
[https://doi.org/10.1016/0278-4327\(84\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0278-4327(84)90011-7)
- Shepherd, A. J., Hine, T. J., & Beaumont, H. M. (2013). Color and spatial frequency are related to visual pattern sensitivity in migraine. *Headache*, *53*(7), 1087–1103.
<https://doi.org/10.1111/head.12062>
- Shoshina, I. I., & Shelepin, Y. E. (2015). Contrast Sensitivity in Patients with Schizophrenia of Different Durations of Illness. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *45*(5), 512–516. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0103-y>
- Shoshina, I. I., Shelepin, Y. E., & Semenova, N. B. (2014). Frequency-contrast sensitivity of visual stimulus perception in patients with schizophrenia treated with atypical

- and typical antipsychotics. *Human Physiology*, 40(1), 35–39.
<https://doi.org/10.1134/S0362119714010150>
- Shuwairi, S. M., Cronin-Golomb, A., McCarley, R. W., & O'Donnell, B. F. (2002). Color discrimination in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 55(1–2), 197–204.
- Sigurdsson, T. (2016). Neural circuit dysfunction in schizophrenia: Insights from animal models. *Neuroscience*, 321, 42–65.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.059>
- Silva, M. F., Faria, P., Regateiro, F. S., Forjaz, V., Januário, C., Freire, A., & Castelo-Branco, M. (2005). Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2260–2271. <https://doi.org/10.1093/brain/awh581>
- Silverstein, S. M., Moghaddam, B., & Wykes, T. (2013). *Schizophrenia: Evolution and Synthesis*. MIT Press.
- Silverstein, S. M., & Rosen, R. (2015). Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(2), 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.03.004>
- Skottun, B. C. (2000). The magnocellular deficit theory of dyslexia: the evidence from contrast sensitivity. *Vision Research*, 40(1), 111–127.
[https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00170-4](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00170-4)
- Skottun, B. C. (2015). On the use of spatial frequency to isolate contributions from the magnocellular and parvocellular systems and the dorsal and ventral cortical streams. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 56, 266–275.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.002>
- Slaghuis, W. A. (1998). Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 49–62. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.107.1.49>

- Souza, G. da S., Lacerda, E. M. da C. B., Silveira, V. de A., Araújo, C. dos S., & Silveira, L. C. de L. (2013). A visão através dos contrastes. *Estudos Avançados*, 27(77), 45–60. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142013000100005>
- Spillmann, L., & Werner, J. S. (2012). *Visual Perception: The Neurophysiological Foundations*. Elsevier.
- Srinivasan, M. V. (2010). Honey bees as a model for vision, perception, and cognition. *Annual Review of Entomology*, 55, 267–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.010908.164537>
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press.
- Stober, G., Ben-Shachar, D., Cardon, M., Falkai, P., Fonteh, A. N., Gawlik, M., ... Riederer, P. (2009). Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(2), 127–155. <https://doi.org/10.1080/15622970902898980>
- Stone, J. M. (2011). Glutamatergic Antipsychotic Drugs: A New Dawn in the Treatment of Schizophrenia? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 1(1), 5–18. <https://doi.org/10.1177/2045125311400779>
- Stuve, T. A., Friedman, L., Jesberger, J. A., Gilmore, G. C., Strauss, M. E., & Meltzer, H. Y. (1997). The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychological Medicine*, 27(1), 143–152.
- Sweeney, J. A., Clementz, B. A., Haas, G. L., Escobar, M. D., Drake, K., & Frances, A. J. (1994). Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization of component

eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention.

Journal of Abnormal Psychology, 103(2), 222–230.

Tagliati, M., Bodis-Wollner, I., Kovanecz, I., & Stanzione, P. (1994). Spatial frequency tuning of the monkey pattern ERG depends on D2 receptor-linked action of dopamine. *Vision Research*, 34(16), 2051–2057.

Tian, T., Zhu, X.-H., & Liu, Y.-H. (2011). Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *International Journal of Ophthalmology*, 4(4), 433–438. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.21>

Tkalcic, M., & Tasic, J. F. (2003). Colour spaces: perceptual, historical and applicational background. In *EUROCON 2003. Computer as a Tool. The IEEE Region 8 (Vol. 1, p. 304–308 vol.1)*. <https://doi.org/10.1109/EURCON.2003.1248032>

TROBE, J. D., BECK, R. W., MOKE, P. S., & CLEARY, P. A. (1996). Contrast Sensitivity and Other Vision Tests in the Optic Neuritis Treatment Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 121(5), 547–553. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)75429-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)75429-7)

Tso, I. F., Carp, J., Taylor, S. F., & Deldin, P. J. (2014). Role of Visual Integration in Gaze Perception and Emotional Intelligence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 617–625. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt058>

Turetsky, B., Cowell, P. E., Gur, R. C., Grossman, R. I., Shtasel, D. L., & Gur, R. E. (1995). Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1061–1070.

Turko, I. V., Ballard, S. A., Francis, S. H., & Corbin, J. D. (1999). Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. *Molecular Pharmacology*, 56(1), 124–130.

- ÜÇOK, A., & GAEBEL, W. (2008). Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*, 7(1), 58–62.
- Uhlhaas, P. J., & Mishara, A. L. (2007). Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 142–156. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl047>
- Uhlhaas, P. J., & Silverstein, S. M. (2005). Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychological Bulletin*, 131(4), 618–632. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.618>
- Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). “What” and “where” in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), 157–165.
- Usall, J., Suarez, D., & Haro, J. M. (2007). Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 153(3), 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.09.016>
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. (2001). Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Archives of General Psychiatry*, 58(7), 663–668.
- Verriest, G. (2012). *Colour Vision Deficiencies VII: Proceedings of the Seventh Symposium of the International Research Group on Colour Vision Deficiencies held at Centre Médical Universitaire, Geneva, Switzerland, 23–25 June 1983*. Springer Science & Business Media.
- Viertiö, S., Laitinen, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2007). Visual impairment in persons with psychotic disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(11), 902–908. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0252-6>

- Vingrys, A. J., & King-Smith, P. E. (1988). A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 29(1), 50–63.
- Volkow, N. D., Wolf, A. P., Brodie, J. D., Cancro, R., Overall, J. E., Rhoades, H., & Van Gelder, P. (1988). Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions. *Schizophrenia Research*, 1(1), 47–53.
- Wald, G., & Brown, P. K. (1965). Human Color Vision and Color Blindness. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 30, 345–361.
<https://doi.org/10.1101/SQB.1965.030.01.035>
- Walters, J. T. R., Rujescu, D., Franke, B., Giegling, I., Vásquez, A. A., Hargreaves, A., ... Owen, M. J. (2013). The role of the major histocompatibility complex region in cognition and brain structure: a schizophrenia GWAS follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 877–885.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12020226>
- Webster, M. A., & Leonard, D. (2008). Adaptation and perceptual norms in color vision. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, 25(11), 2817–2825.
- Werner, J. S., Delahunt, P. B., & Hardy, J. L. (2004). Chromatic-Spatial Vision of the Aging Eye. *Optical review*, 11(4), 226–234. <https://doi.org/10.1007/s10043-004-0226-9>
- Whitteridge, D. (1978). The development of the visual system in the sheep. *Archives Italiennes De Biologie*, 116(3–4), 406–408.
- Wilson, H. R., & Humanski, R. (1993). Spatial frequency adaptation and contrast gain control. *Vision Research*, 33(8), 1133–1149. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90248-U](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90248-U)

- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(6), 663–667.
- Wurtz, R. H. (2009). Recounting the impact of Hubel and Wiesel. *The Journal of Physiology*, *587*(Pt 12), 2817–2823. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.170209>
- Xu, X., Ichida, J. M., Allison, J. D., Boyd, J. D., Bonds, A. B., & Casagrande, V. A. (2001). A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *The Journal of Physiology*, *531*(Pt 1), 203–218. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0203j.x>
- Yazbek, H., Raffard, S., Del-Monte, J., Pupier, F., Larue, A., Boulenger, J.-P., ... Capdevielle, D. (2014). [The clinic of apathy in schizophrenia: a critical review of the issue]. *L'Encephale*, *40*(3), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.05.002>
- Yoon, J. H., Maddock, R. J., Rokem, A., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2010a). GABA Concentration Is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3777–3781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6158-09.2010>
- Yoon, J. H., Maddock, R. J., Rokem, A., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2010b). Gamma-Aminobutyric Acid Concentration is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *30*(10), 3777–3781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6158-09.2010>

- Zaghloul, K. A., Boahen, K., & Demb, J. B. (2003). Different circuits for ON and OFF retinal ganglion cells cause different contrast sensitivities. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(7), 2645–2654.
- Zenisek, D., & Matthews, G. (1998). Calcium action potentials in retinal bipolar neurons. *Visual Neuroscience*, 15(1), 69–75.
- Zhu, Y. (2013). The Drosophila visual system. *Cell Adhesion & Migration*, 7(4), 333–344.
<https://doi.org/10.4161/cam.25521>

ANEXOS

Anexo 1. Certidão de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

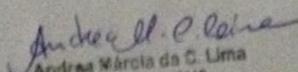


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 8ª Reunião realizada no dia 29/09/2016, o Projeto de pesquisa intitulado: **“ESTIMATIVA DA SENSIBILIDADE AO CONTRASTE VISUAL CROMÁTICO E DE LUMINÂNCIA: RELAÇÕES SOBRE O PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÃO E EFEITOS DOS ANTIPSICÓTICOS”**, do pesquisador Thiago Monteiro de Paiva Fernandes. Prot. nº 0494/16. CAAE: 58677116.7.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do relatório final do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Andrea Márcia da C. Lima
Mat. SIAPE 1117510
Secretária do CEP-CCS-UFPB

Anexo 2. Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

Lembrança ou memória de evocação – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

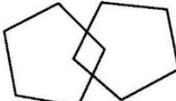
Identificação do cliente

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____ Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ____/____/____ Avaliador: _____.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana?__ 1 Dia do mês?_____ 1 Mês?_____ 1 Ano?_____ 1 Hora aproximada?__ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local?_____ 1 Instituição (casa, rua)?__ 1 Bairro?_____ 1 Cidade?_____ 1 Estado?_____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>
<p>4. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	

Anexo 3. Certidão de encaminhamento CAPS



Secretaria Municipal de Saúde
Diretoria de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde
Gerência de Educação na Saúde – GES



João Pessoa, 27 de outubro de 2015

Processo nº 16.207/2015

Da: **GERÊNCIA DE EDUCAÇÃO NA SAÚDE**

Para: Centro de Atenção Psicossocial Dr. Gutemberg Botelho (CAPS III)

ENCAMINHAMENTO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

A **Gerência da Educação na Saúde (GES)** encaminha o(a) pesquisador(a) **THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES**, para a realização da coleta de dados do projeto de pesquisa intitulado "**ESTUDOS PSICOFÍSICOS E ELETROFISIOLÓGICOS EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS**", a ser realizado neste serviço.

Informamos que o(a) pesquisador(a) deverá estar ciente de suas responsabilidades, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa recrutados. Além disso, após a realização da pesquisa, deve ser dada uma devolutiva do resultado final nos locais em que foi realizada a coleta de dados.

Em tempo, solicita-se, também, a entrega de uma via digital da versão final da pesquisa na GES, a fim de subsidiar a biblioteca virtual desta gerência.

Sem mais, e visando o bom andamento das pesquisas na **Rede SUS** de João Pessoa, subscrevo-me.

Daniela Pimentel
Gerente da Educação na Saúde

Anexo 4. Certidão de encaminhamento CAPS



Secretaria Municipal de Saúde
Diretoria de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde
Gerência de Educação na Saúde – GES



João Pessoa, 17 de outubro de 2016

Processo nº 15.966/2016

Da: **GERÊNCIA DE EDUCAÇÃO NA SAÚDE**

Para: **CAPS GUTENBERG BOTELHO**

ENCAMINHAMENTO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

A **Gerência da Educação na Saúde (GES)** encaminha o(a) pesquisador(a) **THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES**, para a realização da coleta de dados do projeto de pesquisa intitulado **“POSSÍVEIS EFEITOS DOS ANTIPSIQUICÓTICOS NO PROCESSAMENTO VISUAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA”**, a ser realizado neste serviço.

Informamos que o(a) pesquisador(a) deverá estar ciente de suas responsabilidades, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa recrutados. Além disso, após a realização da pesquisa, deve ser dada uma devolutiva do resultado final nos locais em que foi realizada a coleta de dados.

Em tempo, solicita-se, também, a entrega de uma via digital da versão final da pesquisa na GES, a fim de subsidiar a biblioteca virtual desta gerência.

Sem mais, e visando o bom andamento das pesquisas na **Rede SUS** de João Pessoa, subscrevo-me.


Laysi Brito R. Ferreira
Téc. da Gerência de
Educação na Saúde

pl
Daniela Pimentel
Gerente da Educação na Saúde

APÊNDICES

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Universidade Federal da Paraíba
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: Sensibilidade ao Contraste Visual Cromático e de Luminância em EQZ: Relações sobre o Processamento de Informação e Efeitos dos Antipsicóticos

Pesquisador responsável: Thiago M. de P. Fernandes

Orientador: Dr. Natanael Antônio dos Santos

Instituição/Departamento: UFPB/DP – Departamento de Psicologia

E-mail: -----

Telefone para contato: ---

Prezado (a),

Você está sendo convidado (a) para participar, de forma **voluntária**, desta pesquisa. **Antes** de aceitar participar desta pesquisa é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. O pesquisador responderá a todas as suas dúvidas e os procedimentos só terão início após o seu consentimento. Você tem total direito de **desistir** de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum ônus, como também o direito de cancelar a autorização.

Objetivo do estudo: Investigar o desempenho de pacientes com EQZ através de avaliação psicofísica, mensurando possíveis efeitos da medicação sobre as funções visuais básicas.

Procedimentos: Sua participação neste estudo ocorrerá em duas etapas (1ª = anamnese inicial; 2ª = avaliação psicofísica), na UFPB.

Benefícios: Esta pesquisa poderá contribuir à compreensão do fenômeno estudado, bem como fomentar a implementação de medidas que visem a um diagnóstico mais rápido e preciso dos efeitos da medicação sobre a saúde física e mental dos pacientes, contemplando as especificidades inerentes aos transtornos observados.

Riscos: É possível que você sinta cansaço ou fadiga, devido ao tempo de realização do estudo. Todavia, a sua participação é voluntária e você poderá parar a qualquer momento.

Sigilo: Os resultados serão utilizados apenas para fins acadêmicos, estando garantido o sigilo/anonimato das informações. Esta pesquisa obedece aos aspectos éticos conforme preconiza a Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Garantia de acesso: A qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Declaro estar ciente e informado (a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa CEP - CCS - Universidade Federal da Paraíba. **Endereço:** CAMPUS UNIVERSITARIO S/N CEP: 58.051-900 **Telefone:** (83) 3216-7791 **E-mail:** eticaccs@ccs.ufpb.br

CAAE:

58677116.7.0000.5188

Apêndice B'. Anamnese básica para grupos de estudo

Universidade Federal da Paraíba
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento
Mestrado em Neurociências

Anamnese – Condição Estudo

1. Dados de Identificação

Nome:

Sexo: F() M()

Data de nascimento:

Idade:

Escolaridade:

Fone:

2. Histórico:

Já se consultou no passado com algum médico (ou profissional da saúde) para problemas mais graves? _____ Há quanto tempo foi a primeira consulta? _____ Já fez uso de medicações prescritas por médicos? _____ Teve internação psiquiátrica? _____ Há quanto tempo foi a primeira internação? _____ Quantas internações até hoje? _____ Em média, quanto tempo durou as internações? _____

Medicamentos e tempo de uso?

Como você se sente após o início do tratamento?

Você ou alguém da sua família possuem doenças oculares?

A quanto tempo fez consulta no oftalmologista? _____

Doenças neurológicas:

Faz uso de cigarros? () Sim () Não Quantos maços por semana? _____

Consome bebida alcoólica? () Sim () Não Quantas vezes por semana? _____

Pratica atividade física regular? () Sim () Não Qual? _____

Quantas vezes por semana? _____

Há quanto tempo? _____

3. Doenças da fase infantil e adulta:

() Diabetes Mellitus () Hipertensão arterial

Apêndice B''. Anamnese básica para o grupo controle

Universidade Federal da Paraíba
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento
Mestrado em Neurociências

Anamnese

Nome:

Sexo: F() M()

Data de nascimento:

Idade:

Escolaridade:

Fone:

Profissão:

Já apresentou (0 para não; 1 para sim): Hipertensão____; Retinopatia____;
Diabetes____; Trauma de crânio com perda da consciência____; Convulsões____;
Cisticercose____; Chagas____; AIDS____; Tuberculose____; Contato com substância
tóxica (mercúrio, máquina de raio x, etanol, etc.)____ Descrever

A quanto tempo fez consulta no oftalmologista? _____

Você ou alguém da sua família possuem doenças oculares?

Faz uso de cigarros? () Sim () Não Quantos maços por semana? _____

Consome bebida alcoólica? () Sim () Não Quantas vezes por semana? _____

Dificuldade em discriminar cores: Sim () Não () (S.I.C)

Familiares com problemas em discriminar cores: Sim () Não ()

Doenças das fases:

Infantil

Adulta

Medicamentos em uso:

Doenças neurológicas:

Pratica atividade física regular? () Sim () Não Qual? _____

Quantas vezes por semana? _____

Há quanto tempo? _____

Apto(a): **Não Apto(a)**

(Preencher ao final)