



O processamento paralelo na visão  
em pacientes com doença de Parkinson



Claudia Feitosa-Santana  
São Paulo 2008

**Claudia Feitosa-Santana**

**O processamento paralelo na visão em  
pacientes com doença de Parkinson**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia  
da Universidade de São Paulo como parte das exigências  
para obtenção do título de Doutor em Psicologia  
Área de Concentração Neurociências e Comportamento

**Profa. Dr<sup>a</sup>. Dora Fix Ventura  
Orientadora**

**Prof. Dr. Edson Amaro Junior  
Co-Orientador**

**São Paulo**

**2008**

De acordo com a Declaração de Berlim sobre Acesso Livre ao Conhecimento nas Ciências e Humanidades (2003), o autor e o detentor dos direitos de tais contribuições concede a todos os utilizadores o direito gratuito, irrevogável e mundial de lhes aceder, e uma licença para copiar, usar, distribuir, transmitir e exibir o trabalho publicamente e realizar e distribuir obras derivadas, em qualquer suporte digital para qualquer propósito responsável, sujeito à correta atribuição da autoria, bem como o direito de fazer um pequeno número de cópias impressas para uso pessoal.

<http://oa.mpg.de/openaccess-berlin/berlindeclaration.html>

Catálogo na publicação  
Serviço de Biblioteca e Documentação  
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

**Feitosa-Santana, Claudia.**

O processamento paralelo na visão em pacientes com doença de Parkinson/ Claudia Feitosa Santana; co-orientador Edson Amaro Junior; orientadora Dora Selma Fix Ventura. - São Paulo, 2008.

100 p.

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

1. Visão 2. Parkinson 3. Psicofísica  
4. Sensibilidade ao contraste 5. Oftalmologia I. Título.

QP483

**Claudia Feitosa-Santana**

**O processamento paralelo na visão em  
pacientes com doença de Parkinson**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia  
da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de  
Doutor em Psicologia, área de concentração  
Neurociências e Comportamento, aprovada no dia 29 de janeiro de 2008.

*Para meu pai.*

## Agradecimentos

Tenho (e terei sempre) a memória da primeira vez que conversei com a minha querida orientadora, a Dora, ela estava no fundo do laboratório, o da sala D9, na última bancada, sentada ao lado do também querido John Manuel de Souza. Eles estavam na frente de um computador (claro!). Ela foi receptiva e disse: “*Vamos economizar uma reunião, venha ao nosso seminário na próxima quarta-feira às 7h30 da manhã*”. Naquela época, eu não queria mais ser arquiteta-engenheira, saí de lá satisfeita (mas preocupada com aquele horário tão esquisito para o meu cronotipo). O mais importante e, justamente, o que eu ainda não sabia: era com essa mulher que eu encontraria o meu dom.

Ao meu co-orientador Edson, pelas orientações precisas e paciência com minha impulsividade. Ao Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira, por se sentir co-responsável na minha formação e saber lapidar minhas habilidades. Ao Dr. Augusto Paranhos, pelo interesse nesse trabalho e no prosseguimento do mesmo. Ao Dr. Luiz Augusto Franco de Andrade, Dr. Henrique Ballalai Ferraz, Dr<sup>a</sup>. Patrícia Maria de Carvalho Aguiar e Dr. Egberto Reis Barbosa, pelo crédito, atenção e, encaminhamento dos pacientes. Ao Dr. Nestor Norio Oiwa, meu professor de tantas coisas que, antes, *eu não sabia que podia*<sup>1</sup> e, também, pelo companheirismo. Ao meu colega-sócio, Marcelo de Maria Felix, nessa jornada que está apenas começando... Ao Dr. Marcelo Fernandes da Costa, pela colaboração desde o mestrado. A Mirella Gualtieri, pela colaboração nesse trabalho. A Ana Laura de Araújo Moura e Mirella Barboni, pela colaboração que, sem a ajuda de ambas, seria preciso muito mais tempo. Aos colegas Amauri, Bruno, Cristofer, Dani, Marcio, Marcos, Mazza, Menna, Pablo, Paulo, Sato, tio Francisco, pelas discussões científicas e filosóficas. A todos do LABVIS (IP/USP), IC (IIEP/HIAE) e, NIF (FM/USP).

Aos meus pais, por mais que tudo. A toda família, cujo significado transcende o *gene egoísta* e, principalmente, às crianças – em especial ao Iago, Isabela, Pedro, e Carolina – pela convivência quase diária. A todos meus queridos amigos e amigas – porque o inevitável distanciamento geográfico não é sinônimo de afastamento. Ao André, pela capa (de novo). Àqueles que foram fundamentais na reta final: mamãe, Ana Laura, Cris, Daniel, Flavia, Gerson, Marcelo(s), Mirella, Nestor, Paula, Silvia, tia Lou.

À genialidade dos seriados LOST e HOUSE e, em especial, ao mais impressionante personagem dos últimos tempos, o Dr. House. Mesmo sendo tudo uma fantasia, é a busca pela verdade.

E porque os últimos são os primeiros, à Universidade de São Paulo – que faz parte de minha formação desde os tempos da FAU – e, a todos-todos os voluntários desta pesquisa que, sem a colaboração dos quais não seria possível estar aqui. A todos eles, Muito Obrigada!

---

<sup>1</sup> *The God delusion*, de Richard Dawkins (2006).

## **Apoio Financeiro**

**Bolsa de Doutorado FAPESP # 05/53974-6**

**Projeto Temático FAPESP # 02/12733-8**

**Capes/Procad # 0019/01-1**

**CNPq # 523303/95-5**

**IBN-Net (FINEP) # 01.06.0842-00**

*Next in importance to freedom and justice is education, without which  
neither freedom nor justice can be permanently maintained*  
**James A. Garfield (1831-1881), July 12, 1880**



## Resumo

**FEITOSA-SANTANA, C. *O processamento paralelo na visão em pacientes com doença de Parkinson*. 2008. 100 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.**

**OBJETIVOS.** Dentre os efeitos não motores da doença de Parkinson idiopática (DP), os aspectos visuais são ainda pouco conhecidos. Este estudo visou verificar os efeitos da DP nas vias magnocelular (M) e parvocelular (P) de um grupo de pacientes com DP usando testes psicofísicos preferencialmente seletivos a essas vias. O estudo também examinou possíveis diferenças entre os DP de início precoce (DPIP) e os DP de início entre 45 e 65 anos (DPI). Os testes usados foram testes psicofísicos computadorizados, construídos para ativar seletivamente essas vias: Teste do Pedestal (Pokorny & Smith, 1997; Gualtieri et al., 2006) e, Teste do Xadrez (Benoff et al., 2001; Costa & Ventura, 2005). **MÉTODO.** Foram avaliados 28 pacientes (média= 50 ± 9 anos; 22 homens) com tempo de doença de 2 a 25 anos (10 ± 5 anos), divididos em dois subgrupos: 19 pacientes DPIP (46 ± 6 anos; 15 homens) e 9 pacientes DPI (média= 58 ± 6 anos; 7 homens). Os pacientes foram comparados com controles pareados por idade. Critérios de inclusão para pacientes e controles: AV Snellen cc >20/30 e ausência de queixas oftalmológicas ou de doenças sistêmicas que afetem o sistema visual, de tabagismo ou etilismo. Pacientes incluídos foram os de desempenho menor ou igual a dois dos itens 18, 23, e 24 da avaliação motora da UPDRS. **RESULTADOS.** O Teste do Pedestal detectou diferença entre o grupo DP e grupo controle apenas na via M. O Teste do Xadrez detectou diferença entre o grupo DP e o controle para ambas as vias, M e P. Não foi encontrada nenhuma relação entre o tempo de doença ou a medicação e, o desempenho dos pacientes com DP. No geral, o desempenho do grupo DP e subgrupos foi sempre pior que os seus respectivos controles, em especial os pacientes DPI. O subgrupo de pacientes DPIP diferiu, no geral, do subgrupo controle para os estímulos preferenciais as vias M e P no Teste do Xadrez. O subgrupo de pacientes DPI não diferiu do subgrupo controle em nenhum dos testes. **CONCLUSÃO.** Pacientes com doença de Parkinson evidenciaram comprometimento no processamento visual das vias M e P. Ambos os testes psicofísicos usados mostraram comprometimento na resposta a estímulos que ativam preferencialmente a via M. No Teste de Xadrez, houve redução também na resposta a estímulos preferenciais à via P. O subgrupo DPIP apresentou maiores perdas que o subgrupo DPI. Esse estudo é inovador por utilizar testes de sensibilidade ao contraste espacial de luminância que ainda não foram utilizados para avaliação da DP e, também, pela avaliação comparativa do desempenho nesses testes nos subgrupos DPIP e DPI.

**Palavras-chave.** Visão, Parkinson, psicofísica, sensibilidade ao contraste, oftalmologia.

## Abstract

**FEITOSA-SANTANA, C.** *The visual parallel pathways in patients with Parkinson's disease.* 2008. 100 f. Thesis (Doctorate) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

**PURPOSE.** Among the non-motor effects of the idiopathic Parkinson's disease (PD), visual aspects are still not well known. The aim of this study was to verify the effects of PD on the magnocellular (M) and parvocellular (P) visual pathways in a group of patients with PD, using psychophysical tests selective to these pathways. This study also examined potential differences between early-onset PD patients (EOPD) and PD patients with disease onset between 45 and 65 years of age (IPD). The M and P pathways were probed with computerized psychophysical tests: Pedestal Test (Pokorny & Smith, 1997; Gualtieri et al., 2006) and Checkerboard Test (Benoff et al., 2001; Costa & Ventura, 2005). **METHODS.** The study assessed 28 patients (mean= 50 ± 9 years old; 22 males) with about 2 to 25 years (10 ± 5 years) of time of disease, divided in two subgroups: EOPD (n=19; 46 ± 6 years; 15 males) and IPD (n=9; mean= 58 ± 6 years; 7 males). The patients' results were compared with age-matched controls. Criteria of inclusion for patients and controls: VA Snellen with correction >20/30 and absence of ophthalmological complaints or systemic disease that affects the visual system, cigarette smoking and alcoholism. The included patients were those with performance lower or equal to 2 of the items 18, 23 and 24 of the motor evaluation of the UPDRS. **RESULTS.** The Pedestal Test detected a difference between the PD group and the age-matched controls only for the M pathway. In the Checkerboard Test the PD group and the controls differed for both pathways, M and P. There was no relationship between the time of disease or medication and the PD patients' visual performance. Generally, the PD visual performance was always worse than the respective controls, especially in IPD patients. The EOPD patients differed from controls for the M and P pathways on the Checkerboard Test. The IPD patients did not differ from the controls in any of the tests. **CONCLUSION.** Patients with PD showed impairment of functions processed by the M and P visual pathways. Both psychophysical tests showed impairment of response to stimuli that activate the M pathway. For the Checkerboard Test a reduction in responses to the P pathway stimuli was also found. The EOPD patients showed greater losses than the IPD patients. This study presents new information about visual performance in PD since it utilizes luminance spatial contrast sensitivity tests which were not yet used as means to evaluate PD patients and, also, it presents a comparative evaluation of the performance of EOPD and IPD patients.

**Keywords:** Vision, Parkinson, psychophysics, contrast sensitivity, ophthalmology.

## Lista de Ilustrações

- Ilustração 1.** Secção frontal do corpo geniculado lateral (LGN) esquerdo de um primata não-humano controle com Nissl: camadas 1 e 2, M; camadas 3 a 6, P. As camadas intercaladas são as denominadas interlaminares ou K. (Yucel et al., 2003)..... 23
- Ilustração 2.** Íntegra da resenha sobre o livro de James Parkinson. .... 38
- Ilustração 3.** Projeção do crescimento na incidência da DP (Dorsey et al., 2007). Os países avaliados estão indicados em cores. Os países indicados em verde têm projeção de crescimento na incidência da DP de 0 a 50%, os indicados em azul, de 50 a 100% e, os indicados em vermelho, > 100%. .... 49
-

## Lista de Figuras

- Figura 1.** Ilustração do Teste do Pedestal. Na parte superior, o teste SPP com o pedestal de  $19 \text{ cd/m}^2$ : no lado esquerdo, a condição entre os estímulos; no lado direito, o pedestal com o quadrado-teste localizado no quarto quadrante. Na parte inferior, o teste PPP com o pedestal de  $7 \text{ cd/m}^2$ : no lado esquerdo, a condição entre os estímulos; no lado direito, o pedestal com o quadrado-teste localizado no quarto quadrante. .... 62
- Figura 2.** Quadro das condições de testagem do Teste do Pedestal. Os valores 7, 12 e 19 são referentes a quantidade de  $\text{cd/m}^2$  do pedestal em cada uma das condições indicadas. .... 63
- Figura 3.** Ilustração do Teste do Xadrez. Na parte superior, o teste MCP: no lado esquerdo, a condição ON; no lado direito, no lado direito, a condição OFF. Na parte inferior, o teste PCP: no lado esquerdo, a condição ON; no lado direito, condição OFF. .... 65
- Figura 4.** Quadro das condições de testagem do Teste do Xadrez. .... 66
- Figura 5.** Resultado MDS entre pacientes dos subgrupos DPIP e DPI. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, pacientes em vermelho, DPI. .... 76
- Figura 6.** Resultado MDS (teste MCP) entre pacientes do subgrupo DPIP e controles do subgrupo Cs. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, controles Cs, em preto. .... 79
- Figura 7.** Resultado MDS (teste PCP – 1500ms) entre pacientes do subgrupo DPIP e controles do subgrupo Cs. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, controles Cs, em preto. .... 80
-

## Lista de Tabelas

**Tabela 1.** Revisão da literatura de estudos com doença de Parkinson e, sensibilidade ao contraste e visão de cores (discriminação de cores). Legenda: n = E/C (numero da amostra = grupo experimental / controle; Med. = medicação; <sup>1</sup> Atrofia de Múltiplos Sistemas (MSA); <sup>2</sup> Disfunção Sono REM (RSD); <sup>3</sup> Follow-up; <sup>4</sup> DPA = DP com alucinação; \* LD-Apo-AM; PR = Teste Pelli-Robson; VT = VisTech; CV = visão de cores; CS = sensibilidade ao contraste; SF = frequência espacial; CFT = tempo de fusão cromática; ED = estágio da doença; DM = disfunção motora; TD = tempo de doença; ad = testes realizados antes e depois da medicação. .... 56

**Tabela 2.** Característica dos pacientes do grupo DP. ID= identificação do sujeito, T.D.= tempo de doença, N.E.= nível de escolaridade, Diag.= diagnóstico provável, DPIP= doença de Parkinson de início precoce, DP= Doença de Parkinson, H. familiar= histórico familiar, Tabag. = tabagismo, M= lado materno, P= lado paterno, CS= consangüinidade, H. Pessoal= histórico pessoal progresso, Rural= se habitou em zona rural, Olho= olho testado, OD= olho direito, OE= olho esquerdo, AV= acuidade visual Snellen, <sup>(\*)</sup> 20/20 significa que o indivíduo possa ter AV  $\geq$  20/20, e D.P.= desvio padrão. .... 71

**Tabela 3.** Medicções e outras doenças dos pacientes do grupo DP. ID= identificação do sujeito, LD= levo-dopa, CD= carbi-dopa, BS= benserásida, PP= pramipexol, AM= amantadina, BP= biperideno e os sujeitos 15 e 19 - indicados com \* - foram medicados com trihexifenidil, SG= selegilina e o sujeito 13 - indicado com \* - foi medicado com rasagilina, EC= entacopone, Aluc.= presença de alucinação, D= depressão, TOC= transtorno obsessivo compulsivo, SP= síndrome do pânico, HAS= hipertensão arterial. .... 72

**Tabela 4.** Resultados e p-valores quando significativos do teste SPP/PPP de 12 dc/m<sup>2</sup>. Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD. .... 73

**Tabela 5.** Resultados SPP. Porcentagem do limiar de contraste com pedestal de 7 e 19 cd/m<sup>2</sup>, e flashes de duração de 17 ms e 133 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. .... 74

**Tabela 6.** P-valores quando significativos do teste SPP. Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD. .... 74

**Tabela 7.** Resultados PPP. Porcentagem do limiar de contraste com pedestal de 7 e 19  $\text{cd/m}^2$ , e flashes de duração de 17 ms e 133 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. .... 75

**Tabela 8.** P-valores quando significativos do teste PPP. Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD..... 75

**Tabela 9.** Resultados MCP. Limiares de sensibilidade ao contraste condições ON e OFF, e flashes de duração de 33 ms e 1500 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. .... 77

**Tabela 10.** P-valores quando significativos do teste MCP. Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD. .... 77

**Tabela 11.** Resultados PCP. Limiares de sensibilidade ao contraste condições ON e OFF, e flashes de duração de 33 ms e 1500 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. .... 78

**Tabela 12.** P-valores quando significativos do teste PCP. Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD. .... 78

---

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>AVcc</b>	acuidade visual com correção
<b>Cs</b>	Grupo de sujeitos controles da segunda idade
<b>CS</b>	Sensibilidade ao contraste
<b>Ct</b>	Grupo de sujeitos controles da terceira idade
<b>CV</b>	Visão de cores
<b>DM</b>	Disfunção motora
<b>DP</b>	Doença de Parkinson idiopática
<b>DPI</b>	Doença de Parkinson intermediária (início entre os 45 e 65 anos)
<b>DPIP</b>	Doença de Parkinson de início precoce (antes dos 40/45 anos)
<b>DPIT</b>	Doença de Parkinson de início tardio (após os 65 anos)
<b>ED</b>	Estágio da doença
<b>ETDRS</b>	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
<b>H&amp;Y</b>	<i>Hoehn &amp; Yahr Parkinson's Disease Staging Scale</i>
<b>ID</b>	número de identificação
<b>K</b>	koniocelular
<b>M</b>	magnocelular
<b>MCP</b>	Procedimento Magnocelular do Teste do Xadrez
<b>OD</b>	olho direito
<b>OE</b>	olho esquerdo
<b>P</b>	parvocelular
<b>PCP</b>	Procedimento Parvocelular do Teste do Xadrez
<b>PJ</b>	Parkinsonismo Juvenil
<b>PPP</b>	Procedimento Pulsado do Teste do Pedestal
<b>SPP</b>	Procedimento Estacionário do Teste do Pedestal
<b>TD</b>	tempo de doença (desde o início dos sintomas)
<b>UPDRS</b>	<i>Unified Parkinson's Disease Rate Scale</i>

---

## Sumário

<b>Prefácio</b>	<b>16</b>
<b>1. Introdução</b>	
<b>1.1. Processamento Paralelo na Visão</b>	<b>20</b>
<b>1.2. Doença de Parkinson</b>	
<b>1.2.1 Momentos Históricos</b>	<b>36</b>
<b>1.2.2 A Doença</b>	<b>41</b>
<b>1.2.3 Problema de Saúde Pública</b>	<b>47</b>
<b>1.3. A Doença de Parkinson e o Sistema Visual</b>	<b>51</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>57</b>
<b>3. Métodos</b>	<b>58</b>
<b>3.1. Sujeitos</b>	<b>58</b>
<b>3.2. Equipamento</b>	<b>60</b>
<b>3.2.1 Teste do Pedestal</b>	<b>60</b>
<b>3.2.2 Teste do Xadrez</b>	<b>63</b>
<b>3.3. Procedimento</b>	<b>67</b>
<b>3.4. Análise Estatística</b>	<b>68</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>69</b>
<b>4.1. Teste do Pedestal</b>	<b>73</b>
<b>4.2. Teste do Xadrez</b>	<b>77</b>
<b>5. Discussão</b>	<b>82</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>86</b>
<b>Referências</b>	<b>87</b>

---



*A despeito do progresso sem precedentes da ciência durante o século passado, o cérebro permanece uma fronteira do conhecimento humano no alvorecer do Novo Milênio. Atualmente, a Neurociência pode ser considerada um dos mais importantes campos de pesquisa científica que, no futuro próximo, dará origem a mudanças radicais e imprevisíveis na forma como a humanidade vivencia o aprendizado, o envelhecimento, as disfunções cerebrais, a cura de traumas neurológicos, as interfaces mente-máquina e assim por diante.*

Luiz Carlos de Lima Silveira e Diogo Onofre Gomes de Souza,  
*Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão*

O presente trabalho é parte de um amplo projeto dedicado a área de neurociências, financiado por diversas agências,<sup>1</sup> e que visa estudar, através de métodos morfológicos, eletrofisiológicos e psicofísicos, a intoxicação mercurial e outras doenças que afetam o sistema visual. Entre essas doenças, destacamos: diabetes mellitus tipo 2 (São Paulo e Belém), distrofia muscular de Duchenne (São Paulo), neuropatia óptica hereditária de Leber (Colatina, ES), esclerose múltipla (São

---

<sup>1</sup> Capes, CNPq, FAPESP e Finep.

---

Paulo). Trata-se de um estudo realizado em esforço conjunto do Laboratório da Visão: Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica, Departamento de Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP) coordenado pela Profa. Titular Dora Fix Ventura (Ventura, 2007) e, do Laboratório de Neurofisiologia 'Eduardo Oswaldo Cruz' (LNEOC) do Departamento de Fisiologia e do Laboratório de Neurologia Tropical (LNT) do Núcleo de Medicina Tropical, ambos coordenados pelo Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira da Universidade Federal do Pará (UFPA) (Silveira, 2007).

Recentemente, esses laboratórios juntamente com outros de todas as regiões do Brasil se uniram e, em um total de 30 grupos de pesquisa em sistema nervoso normal e patológico, criaram a Rede Instituto Brasileiro de Neurociências (IBN-Net) que funciona em dois domínios de abordagem teórico-experimental: os estudos de processos fisiológicos do sistema nervoso central e os estudos de disfunção e proteção do sistema nervoso central (Silveira & de Souza, 2007).

O presente estudo foi desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP) e integra a Rede Instituto Brasileiro de Neurociências (IBN-Net). São apresentadas aqui as análises, com métodos psicofísicos, de alguns aspectos do processamento paralelo na visão em um grupo de pacientes com a doença de Parkinson comparado a um grupo controle.

---

## 1. Introdução

*A OMS estima que até 2025 haverá um aumento dos atuais 8% para 23% da população sexagenária, com o aumento proporcional da incidência de doenças neuro-degenerativas como, por exemplo, Parkinson e Alzheimer. Em 1990, as doenças mentais e neurológicas eram responsáveis por 10% do total de gastos do sistema de saúde – taxa que cresceu para 12% em 2000 e atingirá 15% em 2020.*

Luiz Carlos de Lima Silveira e Diogo Onofre Gomes de Souza,  
*Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão*

O estudo proposto parte de trabalhos que vêm sendo realizados por grupos de neurociência, no Brasil e no mundo, com o objetivo de melhor compreender o funcionamento das vias parvocelular (P) e magnocelular (M) que, ainda, são pouco conhecidas. Não há ainda clareza sobre o papel funcional dessas vias na visão. Essa investigação pode ser feita com métodos eletrofisiológicos e morfológicos em modelos animais, utilizando técnicas de isolamento ou inativação de vias ou centros e, também, em estudos psicofísicos em seres humanos em que prejuízos causados por determinadas patologias permitam a ativação preferencial nas atividades dessas vias. Essa última abordagem tem sido utilizada por meio de estudos em algumas doenças

---

como, por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, neuropatia óptica de Leber, distrofia muscular de Duchenne, assim como a doença de Parkinson.

A doença de Parkinson (DP) constitui um modelo interessante para o estudo da visão, pois nela ocorre a redução da atividade de vias que dependem, predominantemente, de um neurotransmissor específico – a dopamina. Esse neurotransmissor está envolvido no processamento neural do sistema nervoso em geral, incluindo o sistema visual, mas também não são inteiramente claras suas funções. Estudos psicofísicos investigando o sistema visual em pacientes com doença de Parkinson têm apresentado resultados conflitantes (Capítulo 1.3).

No presente trabalho, a proposta de avaliar pacientes com a doença de Parkinson por meio de testes psicofísicos, construídos para ativar preferencialmente as vias M e P do sistema visual (Gualtieri, Bandeira, dos Reis, Rodrigues, & Ventura, 2006; Costa & Ventura, 2005), visa uma análise mais detalhada da relação entre essa doença e alguns aspectos da visão.

O presente estudo faz parte de projeto em paralelo para a análise da ativação dessas vias, feita por imagem do sistema nervoso central, por meio da ressonância magnética funcional (RMf) que poderá fornecer elementos inéditos sobre o processamento paralelo na visão. Esse método novo, muitas vezes de difícil interpretação, será alicerçado pelos dados psicofísicos que estão sendo apresentados nessa tese. Esperamos que a associação entre esses métodos venha a conferir reforço mútuo aos resultados obtidos independentemente em cada método e, ainda, a adoção de tais testes para o diagnóstico clínico e/ou acompanhamento desta e de outras doenças que afetam as funções visuais.

---

## 1.1 Processamento Paralelo na Visão



*Jackson Pollock: Blue poles, Number 11 (1952)*  
(<http://cs.nga.gov.au>)

Nos últimos 25 anos ou mais, os estudos de anatomia e fisiologia do sistema visual vêm sugerindo que, em mamíferos, muitas características do mundo visual são extraídas e processadas em paralelo por diferentes vias desde a retina, passando pelo corpo geniculado lateral (LGN), até chegar ao córtex. Esta teoria teve sua origem a partir da verificação de três diferentes populações de células da camada plexiforme interna da retina de gatos, as células X, Y e W (Enroth-Cugell & Robson, 1966) que são relacionadas às vias parvocelular (P), magnocelular (M) e koniocelular (K) do sistema visual humano (Burke, Dreher, & Wang, 1998; Dacey, 2000; Silveira & De Mello Jr., 1998; Silveira, 2004).

---

As vias M, P e K, em primatas, são nomeadas de acordo com suas diferentes características anatômicas e fisiológicas constatadas no nível da retina e do LGN responsáveis por diferentes aspectos da percepção visual. A constatação de que existe uma associação entre aspectos da percepção visual e características anatômicas e fisiológicas de diferentes vias neurais gerou a hipótese da seletividade paralela das informações ao longo do sistema visual (Dreher, Wang, & Burke, 1996; Livingstone & Hubel, 1988; Maunsell et al., 1999).

Durante algum tempo, as vias M e P, com suas projeções correspondentes às vias dorsal e ventral, ficaram conhecidas como responsáveis por informações do tipo 'onde' e 'o que', respectivamente (Ungerleider & Mishkin, 1982; Mishkin & Ungerleider, 1982). Estas vias diferem anatômica e fisiologicamente em quatro aspectos principais – maior capacidade para detecção de sensibilidade ao contraste e de resolução temporal, pela via M; seletividade a cor e maior acuidade visual, pela via P (Livingstone & Hubel, 1988). Esta visão foi abandonada com a verificação de que os sinais provenientes das vias M e P se misturam logo antes de sua saída de V1.

Goodale e Milner (1992) propuseram novas associações às vias M e P – em uma concepção que busca entender o papel dessas vias na perspectiva da função da visão no comportamento. Os autores separam a experiência visual do mundo da experiência do controle do comportamento motor. M constitui a via da 'ação', ligada à percepção de movimento e localização no espaço, P a via de percepção de padrões e cores, relacionada à percepção consciente dos objetos visuais.

---

Com a finalidade de compreender melhor a divisão de tarefas entre M e P, a comunidade científica continua se dedicando a essa questão e outras teorias foram surgindo como, por exemplo, a teoria do planejamento e do controle proposta recentemente por Scott Glover (2004), que se refere às vias P e M, ou às representações ventral e dorsal, respectivamente. Para o autor, o planejamento utiliza a representação visual localizada no lobo parietal inferior acoplado com processos cognitivos e motores nos lobos frontais e gânglios da base. Controle envolve uma representação visual localizada no lobo parietal superior, acoplado com processos motores no cerebelo.

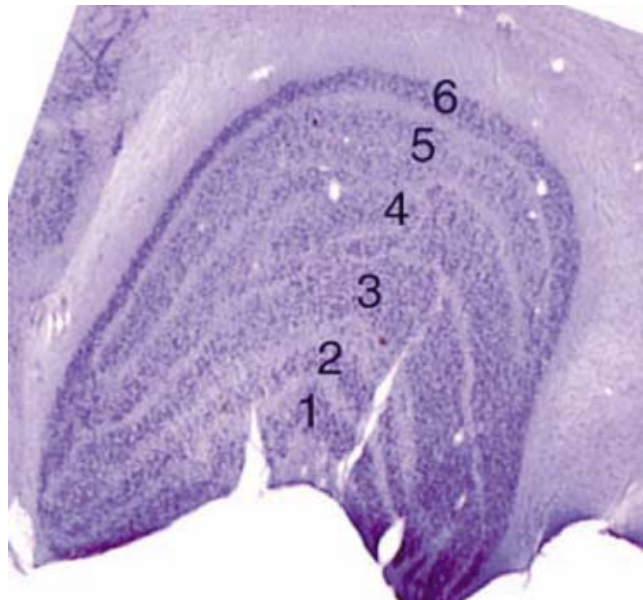
De acordo com Silveira (2004), as questões temporais e espaciais da cena visual estão no cerne do entendimento dos papéis desempenhados pelas vias M e P e deveriam ser consideradas na formulação de teorias sobre processamento da visão, tais como o “onde” e o “que” de Ungerleider e Mishkin (1982), a “percepção” e “ação” de Goodale e Milner (1995), e mais recentemente, o “controle” e “planejamento” de Glover (2004). Esta análise é necessária porque o desempenho comportamental adequado depende da precisão espaço-temporal sobre a informação visual. Uma vez que a informação visual tem, como finalidade, a percepção do objeto, o planejamento motor e, o controle motor, a precisão nessa informação pode ser decisiva para o êxito da ação comportamental.

### **Origem das vias M e P**

As origens das vias M e P ainda não são totalmente conhecidas. Suas características anatômicas, morfológicas e fisiológicas podem ser distinguidas no nível

---

das células ganglionares. De acordo com Boycott e Wassle (1991), as vias M e P recebem informações distintas de diferentes classes de células bipolares e, por essa razão, demonstram ter suas origens em camada anterior à camada das bipolares. Por outro lado, células amácrinas podem ter papel modulador nas informações das células bipolares que caracterizam as propriedades das células ganglionares das classes M e P (Boycott & Wassle, 1991; Silveira & De Mello Jr., 1998).



**Ilustração 1.** Secção frontal do corpo geniculado lateral (LGN) esquerdo de um primata não-humano controle com Nissl: camadas 1 e 2, M; camadas 3 a 6, P. As camadas intercaladas são as denominadas interlaminares ou K. (Yucel et al., 2003).

As vias M e P são organizadas de forma paralela, da camada das ganglionares em direção ao LGN, e intercaladas pela via K. Essa organização é



encontrada nos humanos e em todos os primatas não-humanos já estudados (Silveira & De Mello Jr., 1998; Vanni et al., 2006) (**Ilustração 1**).

### **Anatomia das vias M e P**

As vias M e P podem ser diferenciadas na camada de células ganglionares pelas diferenças morfológicas entre as células M e P, que preservam suas características em todos os pontos da retina. Enquanto as células ganglionares M possuem corpos celulares maiores (magno), as células ganglionares P possuem corpos celulares menores (parvo). Essas características originaram a nomenclatura magnocelular para a via M e, parvocelular para a via P.

As células M e P compreendem 90% das células ganglionares com 10% e 80%, respectivamente. Cada ponto da retina está conectado com, no mínimo, 4 células, uma célula de cada tipo das vias M e P: *M-on*, *M-off*, *P-on* e *P-off* (Silveira & De Mello Jr., 1998; Silveira et al., 2004b, 2005; Yucel et al., 2003).

A via M tem conexões das células bipolares difusas com as células ganglionares M (com axônios bastante mielinizados quando comparados às vias P e K) e daí para as duas camadas (M1 e M2) mais ventrais do LGN (**Ilustração 1**). No nível das bipolares, a camada plexiforme interna, encontram-se 4 tipos de bipolares, 2 para cada tipo de celular ganglionar: as bipolares DB2 e DB3 para o tipo celular *M-on* e, as bipolares DB3 e DB4 para o tipo celular *M-off* (Silveira & Perry, 1991; Silveira & De Mello Jr., 1998; Silveira, 2004; Yucel et al., 2003).

Na via P, assim como na M, na camada nuclear interna da retina, as células bipolares P têm conexões com as células ganglionares P. No nível das células

---

bipolares, encontram-se dois tipos de células P: as planas, que fazem sinapses com as ganglionares *P-off* e, as invaginadas, que fazem sinapses com as ganglionares *P-on*. Das ganglionares, elas seguem para as quatro camadas da via P do LGN (P3, P4, P5 e P6) (**Ilustração 1**) (Dacey, 1996; Silveira & De Mello Jr., 1998; Silveira et al., 2004b, 2005).

O LGN possui três ou mais grupos de neurônios com propriedades morfológicas e fisiológicas distintas. A organização das informações nas vias M e P indica que camadas alternadas do LGN recebem informações do olho ipsi ou do olho contralateral. Essas características indicam a homogeneidade fisiológica dos agrupamentos (pelo menos M, P e K) da retina, passando pelo LGN, até chegar às vias estriatais, com relação às diferenças anatômicas, além de reafirmarem a distinção fisiológica, garantem eficiência de representação da cena visual na retina e economia no transporte das informações por meio dos grupos de neurônios paralelos no LGN (Azzopardi, Jones, & Cowey, 1999; Casagrande & Norton, 1991; Casagrande, 1994; Dacey, 2000; Dacey & Lee, 1994; Derrington & Lennie, 1984; De Valois & Cottaris, 1998; Leonards & Singer, 1995, 1998; Martin, 2004; Silveira & De Mello-Jr., 1998).

As terminações axonais e os campos dendríticos dos neurônios da via M são radialmente simétricos enquanto os da via P são alongados. As outras terminações axonais encontradas são heterogêneas e, juntas, são conhecidas por grupo de neurônios da via K. Essa via, também conhecida por interlaminar, possui uma sub-população especializada no processamento das informações provenientes dos fotorreceptores sensíveis aos comprimentos de onda curtos (SWS) denominadas *blue-on*. Esta sub-população da via K já se encontra determinada nas células ganglionares biestratificadas, passando pelo par central (K3 e K4) do LGN (**Ilustração 1**). A via K é

---

também conhecida como via de células interlaminares ou via intercalada. Esta via é formada por três pares de camadas. Cada camada está localizada entre as vias M e P, sendo que a primeira camada (K1) encontra-se ventralmente à camada M1 e, portanto, a camada K6 está também posicionada de forma ventral a P6. A via K é conhecida por ter propriedades funcionais bastante heterogêneas e, desta forma, a via mais difícil de ser ativada preferencialmente (Casagrande, 1994; Chatterjee & Callaway, 2002, 2003; Dacey, 2000; Dacey & Lee, 1994; Silveira & De Mello-Jr., 1998).

As regiões do córtex visual primário (V1) que recebem as projeções do LGN apresentam as maiores atividades das enzimas mitocondriais citocromo oxidase. Os terminais axonais das vias M e P fazem sinapses em diferentes camadas de V1 (Lund, 1988; Silveira & De Mello-Jr, 1998). No entanto, muitos estudos indicam que as convergências das vias M e P se iniciam ainda em V1 (Alison et al., 2000; Lachica, Beck, & Casagrande, 1992; Yoshika, Levit, & Lund, 1994; Nealy & Maunsell, 1994; Silveira & De Mello Jr., 1998).

### **Fisiologia das vias M e P**

A distinção das propriedades fisiológicas das vias M e P estimulou a construção de testes que ajudem à compreensão do papel destas vias na visão e também permitam a comparação entre o desempenho visual de sujeitos normais e o de indivíduos afetados por patologias que comprometem o funcionamento do sistema visual.

A atividade neuronal dos campos receptivos de M e P vem sendo medida com padrões que refletem funções visuais básicas. Em experimentos

---

eletrofisiológicos em primatas, Wiesel e Hubel (1966) distinguiram 4 tipos de campos receptivos de neurônios do LGN na presença de antagonismos cromáticos e espaciais: tipo I, antagonismo espacial e cromático entre centro e periferia; tipo II, apenas antagonismo cromático, sem antagonismo espacial e, regiões *on* e *off* dos campos receptivos co-existent; tipo III, apenas antagonismo espacial, sem antagonismo cromático e, tipo IV, antagonismo espacial com um pouco de antagonismo cromático. Estudos subsequentes (revisão: Dacey, 2000; Silveira & De Mello Jr., 1998) mostraram que, na retina e no LGN as vias M e P têm fisiologia bastante similar e que, as células P têm campo receptivo do tipo I enquanto as células M, do tipo III e IV.

As células M recebem informação aditiva dos cones sensíveis aos comprimentos de onda médios (MWS) e longos (LWS), ambos no centro e periferia de seus campos receptivos, com sensibilidade espectral próxima da curva de sensibilidade espectral para luminosidade. Estudos sugerem que a atividade da via M está baseada em tarefas acromáticas – detecção da modulação de luminância e hiperacuidade (Lee, Martin, & Valberg, 1988, 1989a, 1989b, 1989c; Lee et al., 1990, 1993, 1995; Kremers, Lee, & Kaiser, 1992; Kremers et al., 1993; Smith et al., 1992; Valberg et al., 1992).

Em outras palavras, a via M responde com preferência para estímulos de luminância, apresentando características passa-banda para variações de estímulos temporais e espaço-temporais (Derrington & Lennie, 1984). Células da via M são altamente sensíveis a pequenas variações de contraste e flutuações de luminância, apresentando rápida saturação na função de resposta ao contraste (Kaplan & Shapley, 1986) e, por esse motivo, é considerada por Purpura et al. (1988) a via predominante na visão escotópica. Desta forma, estímulos de baixa frequência espacial com baixo

---

contraste e alta frequência temporal apresentam componentes de ativação preferencial da via M.

As conexões mais conhecidas da via M são feitas com as áreas corticais V1 e V5 (MT), formando o feixe dorsal parietal posterior cujas funções principais são navegação, orientação do movimento dos olhos e detecção de movimento. As informações levadas por esta via chegam a V1 com, no mínimo, 5 ms de antecedência relativa a informações das vias P e K (Maunsell et al., 1999), característica que justifica o seu papel no processamento de informações rápidas, essenciais para a percepção de movimento (revisão: Dacey, 2000; Derrington & Lennie, 1984; Livingstone et al., 1991).

Lee, Martin e Valberg (1989a, 1989b, 1989c), Kremers, Lee e Kaiser (1992), e Kremers et al. (1993) mostraram que as informações cromáticas recebidas pelas células P são oponentes, provenientes dos cones LWS (vermelho) e MWS (verde), e se caracterizam em quatro classes, 2 *P-on* e 2 *P-off*: *red-on/green-off*, *green-on/red-off*, *red-off/green-on* e, *green-off/red-on*. Esses achados sugerem que a base da atividade da via P está na detecção da modulação cromática.

A via P segue pelo feixe ventral e chega às áreas ínfero-temporais, que têm características passa-baixo para variações de estímulo temporal e espaço-temporal e, característica passa-banda para estímulos equiluminantes modulados em cromaticidade. Em outras palavras, esta via apresenta alta sensibilidade aos aspectos de alta frequência espacial e ao contraste cromático equiluminante (revisão: Dacey, 2000; Derrington & Lennie, 1984; Lee, 1991; Livingstone et al., 1991).

---

### Complexidade da informação visual e limitações do processamento

De acordo com Silveira (1996, 2004) e, Silveira e De Mello Jr. (1998), existem condições conflitantes para o sistema visual na tarefa de análise da cena visual. O sistema visual precisa extrair as informações provenientes do campo visual com suficiente precisão no espaço e no tempo. Dessa forma, todo ganho na capacidade de localizar com precisão um objeto na cena visual (espaço) é acompanhado por uma perda na precisão do momento de ocorrência na mudança visual (tempo). Todo estímulo visual apresenta, simultaneamente, periodicidades e singularidades tanto espaciais quanto temporais. Sendo assim, o sistema visual precisa avaliar as coordenadas espaço-temporais do estímulo assim como suas freqüências espaço-temporais. Dessa forma, tanto nas cenas naturais como nos estímulos construídos pelo homem, o sistema visual precisa receber, transmitir e analisar a informação visual que representará diferentes graus de comprometimento entre a precisão no domínio espaço-temporal e a precisão no domínio da freqüência espaço-temporal. Ainda de acordo com Silveira (2004) e Silveira e De Mello Jr. (1998):

*O comprometimento na precisão entre dois domínios simultâneos foi formulado por Gabor (1946) para descrever quantitativamente a experiência auditiva que favorece, simultaneamente, a descrição do estímulo sonoro no tempo e na freqüência temporal. Gabor mostrou que essas dimensões pertencem a um plano, diagrama de informações, onde tempo e freqüência temporal são coordenadas ortogonais. Esse diagrama também é chamado espaço de Fourier. (...) O princípio da incerteza de Gabor (1946) estabelece a impossibilidade de um crescimento ilimitado na precisão de dois fenômenos simultâneos, o tempo e a freqüência temporal,  $\Delta t \cdot \Delta f \geq \frac{1}{2}$ , onde  $\Delta t$  e  $\Delta f$  representam quaisquer medidas simultâneas de tempo e freqüência temporal de um fenômeno. (...) Gabor também mostrou que qualquer função pode ser expandida em termos elementares e, a Análise do Tempo e Análise de Fourier são os dois extremos desse processo e podem ser representados por um impulso e uma onda senoidal, respectivamente. (...) O número de termos*

---

*nessa identidade, a teoria da informação de Gabor, também chamada entropia, pode ser expandida para o sistema visual e acomodar as seis dimensões da imagem retiniana (hiperespaço) formada por duas dimensões de espaço, uma dimensão de tempo, duas dimensões de frequência espacial, e uma dimensão de frequência temporal. Os primeiros trabalhos realizados para medir experimentalmente a função de Gabor no sistema visual foram realizados [na década de 80]. (...) Dessa forma, uma boa discriminação da frequência espacial pode ser fundamental em algumas tarefas como, por exemplo, o reconhecimento de uma árvore por meio da sua folhagem. Em outras tarefas, a precisão na representação das coordenadas espaciais para a capacidade de obter uma [fruta]. Diferentes análises não podem ser feitas com apenas uma classe de células e, duas ou mais classes celulares como, por exemplo, as vias M e P, podem resolver esse problema.*

As evidências experimentais indicam que as vias M e P diferem em todos os domínios, mas apresentam alguns graus consideráveis de sobreposição, principalmente na visão acromática. Os papéis das vias M e P possuem diferentes estratégias que minimizam a entropia e facilitam o transporte das informações visuais para as diferentes áreas subcorticais que necessitam de precisões distintas em cada uma das dimensões da informação visual. Como dito anteriormente, uma vez em V1, estudos experimentais indicam a convergência dos sinais das vias M e P que são enviados para diferentes áreas corticais para a representação da percepção e construção da ação (Alison et al., 2000; Lachica, Beck, & Casagrande, 1992; Yoshika, Levit, & Lund, 1994; Nealy & Maunsell, 1994; Silveira, 2004; Silveira et al., 2004a; Silveira & De Mello Jr., 1998).

### **O papel das vias M e P na visão acromática**

A distinção anatômica das vias M e P pode ser verificada tanto em primatas noturnos (monocromatas), quanto em primatas diurnos (tricromatas e

---

dicromatas). Em todos os estudos com primatas, as vias M e P respondem de forma similar aos estímulos acromáticos. A maior diferença encontrada entre os primatas está na ausência de células que respondem a estímulos cromáticos na via P das espécies monocromatas e dicromatas (revisão: Lee et al., 1996; Silveira et al., 1994; Silveira & De Mello Jr., 1998). De acordo com Mollon (1989, 1991) e, Boycott e Wassle (1991), essa é uma evidência de que as vias M e P estavam ancestralmente envolvidas na visão acromática.

Ainda não é sabida a explicação do envolvimento de ambas as vias na visão acromática e vários estudos foram e continuam sendo feitos nesse sentido. Silveira e De Mello Jr. (1998) sugerem que os papéis de M e P diferem mais de maneira quantitativa que qualitativa. Muitos trabalhos mostram que as células M têm campo receptivo maior em todo campo visual, são mais transientes e, mais sensíveis ao contraste temporal e espacial – que as células P (Crook et al., 1988; Croner & Kaplan, 1995; de Monasterio & Gouras, 1975; Derrington & Lennie, 1984; Gouras, 1968; Kaplan & Shapley, 1982; Lee et al., 1994; Purpura, Kaplan, & Shapley, 1988, 1990; Shapley, Kaplan, & Soodak, 1981; Silveira & De Mello Jr., 1998).

As vias M e P apresentam, principalmente na visão acromática, uma sobreposição em suas propriedades de representação do espaço, do tempo e das frequências espaciais e temporais. No entanto, mesmo sendo atividades complementares, as vias M e P ocupam locais distintos no espaço de Fourier (Silveira, 1996, 2004; Silveira & De Mello jr., 1998):

---



**Domínio do tempo e do espaço.** As células M apresentam respostas transientes às modificações de luminância e, por essa razão, são denominadas células fásicas; as células P apresentam uma resposta menos transiente ao mesmo tipo de estímulo e, são denominadas células tônicas. Dessa forma, as respostas das células M – mais transientes – são mais limitadas no tempo que as células P. Com essas características, pode-se dizer que as células M representam o evento, no domínio do tempo, com mais precisão que as células P. Em outras palavras, a via M parece possuir o maquinário mais adequado para indicar o momento de ocorrência de um fenômeno com maior precisão. As células M têm campo receptivo maior em todo campo visual – consistente com estudos anatômicos do diâmetro de suas árvores dendríticas, como função da excentricidade retiniana. As células P, com campos receptivos menores, são mais bem localizadas no espaço e, por esse motivo, apresentam respostas com maior precisão do evento no domínio do espaço. Em outras palavras, a via P parece possuir o maquinário mais adequado para a localização de um fenômeno com maior precisão (Crook et al., 1988; de Monasterio & Gouras, 1975; Derrington & Lennie, 1984; Croner & Kaplan, 1995; Silveira, 1996, 2004; Silveira & De Mello jr., 1998).

**Domínio das frequências espaciais e temporais.** As células P apresentam repostas para um intervalo maior de frequências espaciais que as células M. Poucos estudos foram endereçados as respostas das células M e P como uma função da excentricidade retiniana, mas as informações disponíveis indicam que as células M apresentam respostas para um intervalo maior de frequências temporais que as células P (Croner & Kaplan, 1995; Crook et al., 1988; Derrington & Lennie, 1984;

---

Kaplan & Shapley, 1982, 1986; Kremers, Lee, & Kaiser, 1992; Kremers et al., 1993; Lee, Martin, & Valberg, 1989a, 1989b; Lee et al., 1990; Purpura et al., 1990; Silveira, 2004; Silveira & De Mello Jr., 1998).

**Precisão das células M e P no espaço de Fourier.** A precisão espaço-temporal das células M e P é representada por um hipervolume com seis dimensões – a localização entrópica 6-dimensional, que ocupa um determinado local no espaço de Fourier. Quanto menor o hipervolume, menor a incerteza ou erro e, maior a precisão na representação do estímulo pela atividade celular. De acordo com Silveira (1996, 2004) e Silveira e De Mello Jr. (1998):

*Essa representação da precisão espaço-temporal das vias M e P é o produto de três diferentes janelas (duas dimensões no espaço e uma no tempo) de três diferentes bandas espectrais (duas frequências espaciais e uma temporal), obtido por transformadas de Fourier da imagem retiniana do hipervolume. Dessa forma, tem-se o mínimo valor entrópico com a acomodação da função de Gabor:  $\Delta x \cdot \Delta u \cdot \Delta y \cdot \Delta v \cdot \Delta t \cdot \Delta f = 1/8$ . As respostas das células M e P podem ser descritas por outras funções localizadas no domínio do espaço-tempo e de seu espectro, mas o valor entrópico deve ser sempre maior que 1/8.*

As propriedades das células M e P podem ser modeladas pela função de Gabor ou funções derivadas e, nesse sentido, muitos estudos experimentais foram realizados de forma satisfatória. Entre esses trabalhos, estão os desenvolvidos por Croner e Kaplan (1995), Derrington e Lennie (1984), Kremers e Weiss (1997), Lee, Kremers e Yeth (1997) e Purpura et al. (1990).

---

Silveira (1996) apresentou um diagrama da representação das vias M e P no espaço de Fourier em uma matriz 6 x 6 que evidencia a possibilidade de aumentar a precisão de uma dimensão em detrimento de outras sem uma deterioração no valor entrópico. Dessa forma, a utilização de ferramentas multidimensionais caracterizaria melhor os papéis das vias M e P e, sob esse ponto-de-vista que se propõe o entendimento do processamento paralelo na visão assim como da complementaridade entre as vias M e P.

Uma questão de extrema relevância para a identificação das diferenças e complementaridades das vias – na visão acromática – está no melhor entendimento dos valores entrópicos em diferentes excentricidades retinianas das células M e P (Silveira & De Mello Jr., 1998). Ambas as classes celulares, com o aumento da excentricidade, aumentam sua precisão no domínio das freqüências espaciais em detrimento do domínio do espaço. Enquanto as células P apresentam maior precisão no domínio do espaço que nas freqüências espaciais para todas as excentricidades, as células M periféricas atingem um ponto de inversão e as células passam a ter maior precisão nas freqüências espaciais que no domínio do espaço. Para todas as excentricidades, as células M – quando comparadas às células P – têm menor entropia no domínio das freqüências espaciais e maior entropia no domínio do espaço. Em todos os níveis de luminância, ambas as células M e P têm menor entropia no domínio do tempo que no domínio das freqüências temporais. No entanto, o decremento na luminância aumenta as chances de que ambas as células aumentem sua precisão no domínio das freqüências temporais em detrimento do domínio do tempo. Com o aumento da excentricidade, existe uma tendência das células M e P de se tornarem

---

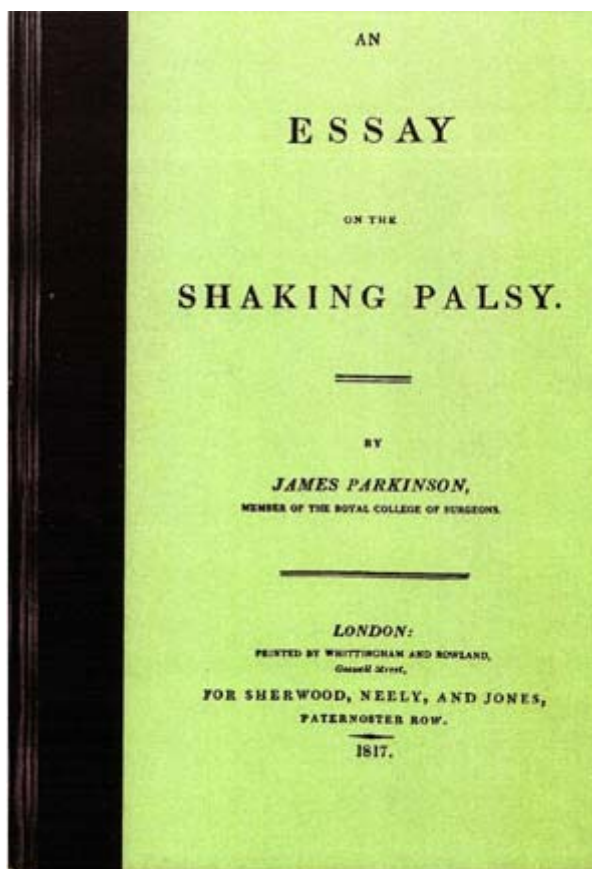
mais precisas no domínio do tempo e no domínio das freqüências espaciais (Perry, Oehler, & Cowey, 1984; Silveira, 1996, 2004; Silveira & De Mello jr., 1998; Watanabe & Rodieck, 1989).

O sistema visual pode analisar, de forma mais eficiente, os conteúdos espaço-temporais de uma cena visual com a utilização de dois ou mais canais com diferentes lugares entrópicos no diagrama de informações, como é o caso das vias M e P. A fragmentação das informações das vias M e P e o distanciamento entre elas, parecem necessários para um processamento adequado da informação visual: a diminuição dessa distância é provavelmente ineficiente para a codificação das propriedades espaço-temporais de um determinado estímulo; o maior distanciamento, por sua vez, aumenta a interação entre os dois canais, ou seja, as vias M e P. O sistema visual utiliza ambas as vias M e P para medir as variações no contraste de luminância apresentados ao longo do tempo na cena visual. As medições das células M e P podem ser realizadas simultaneamente e, também, sobrepostas com diferentes estratégias para minimizar o valor entrópico – caso o cálculo esteja acomodado na função de Gabor, com diferentes precisões, em diferentes classes celulares, no domínio do espaço, no domínio do tempo, nas freqüências espaciais e, na freqüência temporal. Esse mecanismo – que busca eficiência na transmissão de informações – pode explicar a divisão de tarefas entre as vias M e P, assim como sua convergência nas áreas corticais. Essa convergência, ainda pouco conhecida, tem como finalidade a percepção e a ação (Goodale & Milner, 1992; Silveira, 1996, 2004; Silveira & De Mello Jr., 1998).

---

## 1.2 Doença de Parkinson

### 1.2.1 Momentos Históricos



De James Parkinson, "An Essay on the Shaking Palsy"  
(<http://www.parkinson-thuis.nl/intro.html>)

Os sintomas da doença de Parkinson, apesar de terem sido formalmente descritos no período da Revolução Industrial, são conhecidos e tratados desde tempos remotos. De acordo com Manyam (1990), as primeiras descrições da doença de que se têm registro são provenientes do antigo sistema médico indiano,

---

conhecido por medicina aiurvédica (de 4500 a 1000 a.C.). A doença era denominada *kampavata* (tremor e acinesia). Em diversos lugares na Índia, China e Amazônia, as terapias utilizavam ervas que contém precursores de dopamina e anticolinérgicos para o tratamento dos sintomas (Manyam & Sánchez-Ramos, 1999).

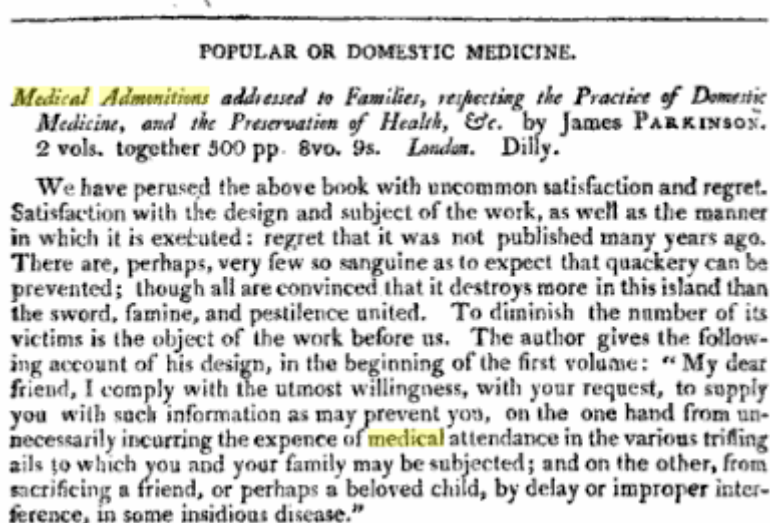
No entanto, a maior parte da literatura científica faz referência ao detalhado ensaio do médico inglês, James Parkinson (1755-1824), *An Essay on the Shaking Palsy* (1817/2002), como o primeiro documento sobre os sintomas da doença. Originalmente publicado na forma de monografia, Parkinson definiu o quadro clínico da doença como: *“Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellect being uninjured.”*

A doença foi então conhecida por *shaking palsy* ou *paralysis agitans* e, o termo “doença de Parkinson” começou a ser utilizado algumas décadas depois de sua morte quando, entre os anos de 1861 e 1862, os neurologistas franceses Jean-Martin Charcot (1825-1893) e Alfred Vulpian (1826-1887), adicionaram mais sintomas às descrições clínicas de James Parkinson e re-nomearam a síndrome em sua homenagem.

Membro do *Royal College of Surgeons*, Dr. James Parkinson se envolveu – durante toda a sua vida – em questões sociais e causas revolucionárias e, talvez por esse motivo, era considerado radical. Parkinson publicou muitos ensaios sobre os mais variados assuntos médicos. Provavelmente, foi um dos primeiros a relatar a peritonite na literatura médica (Bevan, 2004; Donnelly, 2007; Morris, 1989).

---

Dentre suas diversas publicações, destaca-se o *Medical Admonitions* (1799), um livro destinado às famílias em geral, sobre a prática da medicina doméstica e a preservação da saúde. Nesse mesmo ano, o primeiro volume do *The London Medical and Physical Journal* apresentou, na seção *Critical Analysis of All New Books*, uma resenha empolgante sobre seu livro (**Ilustração 2**).



**Ilustração 2.** Íntegra da resenha sobre o livro de James Parkinson.  
(The London Medical and Physical Journal. 1799. pp. 310)

As alterações bioquímicas do sistema nervoso, em decorrência da doença de Parkinson, foram identificadas há exatamente 50 anos. Carlsson, Lindqvist e Magdusson (1957), descobriram que a dopamina é um dos neurotransmissores do sistema nervoso e não, como se pensava na época, apenas um precursor de catecolaminas, noradrenalina e adrenalina. O cientista sueco, Arvid Carlsson, desenvolveu um método para medir a quantidade de dopamina no cérebro e pode verificar a presença da mesma em regiões onde não havia a noradrenalina concluindo, portanto, que a dopamina é um dos neurotransmissores do cérebro.

Na Universidade de Viena, em 1958, o farmacologista ucraniano Oleh Hornykiewicz (\* 1926) iniciou experimentos em ratos para entender melhor o funcionamento da dopamina no cérebro e, para tal, desenvolveu drogas marcadoras de dopamina em tecido cerebral (Hornykiewicz, 2007). Como resultado, seus marcadores foram utilizados por Bertler e Rosengren (1959) e por Sano, Gamo, Kakimoto, Taniguchi, Takesada e Nishinuma (1959) que, encontraram altas concentrações de dopamina nos núcleos dos gânglios da base – região responsável pelo controle motor – em particular, no caudado e no putamen. Em seguida, Hornykiewicz e seu colaborador em treinamento, Herbert Ehringer, iniciaram a autópsia de 34 cérebros humanos: 20 controles, 6 com DP, 6 com sintomas extrapiramidais de etiologia desconhecida e, 1 com doença de Huntington. Apenas os 6 casos de DP apresentaram uma grave deficiência de dopamina no caudado e no putamen (Ehringer & Hornykiewicz, 1960/1998).

De acordo com esses achados e com a literatura existente naquele momento sobre a levodopa (l-dopa), o precursor de dopamina, Hornykiewicz e o neurologista Walter Birkmayer realizaram um experimento clínico com pequenas injeções de levodopa em um grupo de 20 pacientes diagnosticados com DP. Os efeitos antiparkinsonianos da droga registrados nesse estudo foram considerados melhores do que qualquer outra droga até então utilizada (Birkmayer & Hornykiewicz, 1961/1998).

No final dos anos 60, em Nova York, Cotzias, Van Woert e Schiffer (1967) apud Hornykiewicz (2007) iniciaram a administração oral da l-dopa em larga escala e comprovaram os efeitos benéficos da droga. Desde então, outras diversas

---



drogas foram desenvolvidas. Muitas delas para retardar o uso da l-dopa e evitar os efeitos adversos decorrentes do uso contínuo. A levodopa que constitui, até os dias de hoje, a base do tratamento para a doença de Parkinson.

Pelas descobertas a respeito dos mecanismos de transdução do sistema nervoso, Arvid Carlsson (\*1923) juntamente com os americanos, Eric Kandel (\*1929) e Paul Greengard (\*1925), foram laureados com o Nobel de Medicina ou Fisiologia em 2000.

No ano seguinte, os químicos americanos William Standish Knowles (\*1917) e K. Barry Sharpless (\*1941) e, o japonês Ryoji Noyori (\*1938), foram laureados com o Nobel de Química. Este prêmio se deve ao fato de que esses cientistas desenvolveram reações catalisadoras de extrema importância para a síntese de drogas farmacêuticas. Liderado por Knowles e publicado há 30 anos, seu grupo apresentou o desenvolvimento da síntese assimétrica catalítica, que se provou bastante eficiente na fabricação de diversas drogas e, cujo exemplo mais notório de utilização encontra-se na síntese da l-dopa (Vineyard, Knowles, Sabacky Bachman, & Weinkauff, 1977).

---

### 1.2.2 A Doença

Os sintomas clássicos da doença de Parkinson (DP) são o tremor, a rigidez e a acinesia. Na avaliação clínica, os sintomas mais freqüentes encontrados junto aos clássicos são: tremor em repouso, discinesia, bradicinesia, distúrbio de marcha e instabilidade postural. A DP é diagnosticada clinicamente e ainda não existem marcadores biológicos que possam conferir inequivocamente o diagnóstico (Baker & Graham, 2004; Lang & Lozano, 1998a; Poewe, 2006). Rajput, Rozdilsky e Rajput (1991) e Hughes et al. (1993) verificaram, em estudos com autópsia, que 24% dos casos foram incorretamente diagnosticados com DP.

A DP é uma das doenças que faz parte do quadro de doenças de distúrbio dos movimentos – Parkinsonismo (PK). As síndromes parkinsonianas podem ter diversas causas diferentes como, por exemplo, droga, doença de Wilson, atrofia de múltiplos sistemas, e outras doenças neurodegenerativas. A combinação de sintomas e sinais assimétricos, a presença de tremor em repouso e uma boa resposta ao tratamento com l-dopa é o que melhor diferencia a DP de outros tipos de PK (Lang & Lozano, 1998a).

A DP é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra que se apresentam de forma compacta e associada a inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy. Este fenômeno também pode ser encontrado em alguns núcleos do tronco cerebral (serotoninérgicos e

---

catecolaminérgicos), o núcleo colinérgico basal de Meynert, o hipotálamo, o córtex cerebral (especialmente no giro do cíngulo e córtex entorinal), assim como bulbo olfatório e componentes periféricos e centrais do sistema nervoso (Lang & Lozano, 1998a; Metzler-Baddeley, 2007).

O tratamento com a levodopa, droga metabolizada em dopamina, proporciona um controle efetivo da doença num período de 5 a 10 anos, mas a maioria dos pacientes desenvolve efeitos adversos na forma de discinesia e flutuações da resposta motora e, em fases mais avançadas da doença, ocorre o desenvolvimento de demência, disfunção autonômica e instabilidade postural que não respondem à medicação (Lang & Lozano, 1998b).

Na forma idiopática da doença (DP), a mais prevalente, cerca de 60% dos neurônios estriatonigrais da substância negra estão degenerados antes que o neurologista seja capaz de confirmar o diagnóstico, embora já existam muitas manifestações clínicas dos pacientes (Becker et al., 2002). Os exames de imagem ainda não são capazes de concluir o diagnóstico da doença que ainda só pode ser finalizado pelo diagnóstico clínico. Dessa forma, um enorme esforço tem sido feito na investigação e detecção de marcadores precoces da doença, com a finalidade de estabelecer uma intervenção terapêutica protetora para a população neuronal viável.

Os pacientes com DP que apresentam sintomas da doença em idade mais jovem são diagnosticados como portadores da doença de Parkinson de início precoce (DPIP) que representa de 5 a 10% do total de pacientes com DP e, estudos recentes vêm indicando uma forte correlação da DPIP com mutações genéticas. Esses pacientes com DPIP apresentam diferenças nas manifestações clínicas e na evolução

---

da doença em relação aos pacientes com início da doença em idade mais avançada (revisão: Andrade, 1996). A idade determinada como ponto de corte pela maioria dos autores para diferenciar a DPIP da DP é de 40 a 45 anos – a idade de início dos sintomas, aproximadamente dois desvios padrões abaixo da idade média de todos os pacientes com DP. Dentro do grupo DPIP ainda existe um subgrupo diagnosticado como portadores de Parkinsonismo Juvenil (PJ) (Schrag & Schott, 2006). Dentro do grupo com início em idade mais avançada existe outro subgrupo, dos pacientes com início dos sintomas após os 65 anos de idade denominados como doença de Parkinson de início tardio (DPIT) (Gasser, 2005; Jankovic, 2000).

A etiologia exata da doença não é conhecida, embora alguns estudos epidemiológicos encontrem aumento significativo do risco da doença relacionado a fatores genéticos e exposição a alguns pesticidas, vida rural, ingestão de água de poço, entre outros (Andrade, 1996; Bertucci-Filho, 2006; Butterfield et al., 1993; Elbaz, 2007; Olanow & Tatton, 1999). De acordo com Ascherio et al. (2006), a exposição a pesticidas aumenta em 70% o risco de desenvolver a doença. Jankovic (2005) mostra que, no caso do manganês, não existe evidência que seja um fator de risco para o desenvolvimento da doença e, Santamaria et al. (2007) indicam a necessidade de mais estudos para a verificação dos riscos à exposição ao manganês. Estudos recentes sugerem que o consumo de leite (Chen et al., 2007; Park et al., 2005) e a pouca ingestão de água durante a vida (Ueki & Otsuka, 2004) podem estar associados a maior risco de desenvolver a DP e que a ingestão de quantidades mais elevadas de ácidos graxos insaturados (De Lau et al., 2005) e vitamina D (Newmark & Newmark, 2007) protegem contra o desenvolvimento da doença. O estudo de Hu et al. (2006) sugere

---

que o índice de massa corporal está relacionado com o risco no desenvolvimento da DP, enquanto Logroschino et al. (2007) sugerem que esse índice não é o fator de risco, mas sim uma manifestação da DP que precede o diagnóstico e as manifestações mais conhecidas da doença.

Embora estudos recentes sobre a relação do tabagismo e o desenvolvimento da DP confirmem que o tabagismo tem um efeito protetor (Kandinov, Giladi, & Korczyn, 2007; Ritz et al., 2007; Thacker et al., 2007), Weisskopf, Grodstein, e Ascherio (2007), mostram que o tabagismo pregresso a DP está associado a uma piora das funções cognitivas quando comparado aos pacientes DP sem histórico de tabagismo.

Estudo recente de Haaxma et al. (2007), demonstra que, no grupo estudado, o início da DP em mulheres ocorre 2,1 anos mais tarde que em homens. O grupo de Haaxma sugere que essa vantagem no sexo feminino pode ser explicada pelo maior nível dopaminérgico nas mulheres – possivelmente devido a atividade do estrógeno.

Carod-Artal, Vargas, e Martinez-Martin (2007), em estudo sobre a qualidade de vida em pacientes com DP – no Brasil, identificaram que a depressão é o fator mais associado com os índices de avaliação da doença (H&Y e UPDRS), seguido de incapacidade, complicações motoras e, anos de escolaridade.

De acordo com Hardy et al. (2006), até o fim da década de 80 a doença de Parkinson não era associada a disfunções genéticas e, os trabalhos que identificaram a associação dessa doença aos fatores genéticos se iniciaram com a

---

clonagem de uma série de genes derivados dos *loci* nomeados PARK1-PARK12. Nesse sentido, muitos estudos vêm sendo realizados (revisão: Gasser, 2005; Poewe, 2006).

Jankovic (2008) apresenta um resumo dos achados mais relevantes nos estudos da DP. Devido ao aumento crescente na expectativa de vida da população, destaca o problema do impacto econômico (Dorsey et al., 2007). A disfunção de algumas proteínas (i.e., ubiquitin,  $\alpha$ -synuclein, tau, TDP-43) que pode gerar uma nova classificação das síndromes PK e da DP. A possibilidade de que os indivíduos que nascem com menor quantidade de neurônios, seja por disfunções genéticas ou eventos pré-natal e peri-natal, sejam um fator de risco para o desenvolvimento da doença (Barlow et al., 2007). A identificação de uma série de fatores de transcrição (i.e., *Nurr1*, *Lmx1a*, *Lmx1b*, *Msx1*, *Pitx3*, *Otx2*, e *Gbx2*) que são fundamentais para o desenvolvimento dos neurônios dopaminérgicos (Abeliovich & Hammond, 2007) e, a deficiência dopaminérgica gerada pela anormalidade nesses fatores, resulta na vulnerabilidade do organismo às substâncias tóxicas e outros fatores de risco que vêm sendo muito estudados na epidemiologia da DP (Elbaz & Tranchant, 2007; Sulzer, 2007). Estudos com rigotina, um agonista do receptor D3, têm mostrado resultados significativos dos sintomas da doença (Watts et al., 2007; LeWitt et al., 2007). O tremor essencial vem se apresentando como um importante preditor para a DP (Deng, Le, & Jankovic, 2007). A identificação de disfunção genética no cromossoma 6Pp21.1 associada a síndrome das pernas inquietas (Stefansson et al., 2007), um fator de risco para o desenvolvimento da DP.

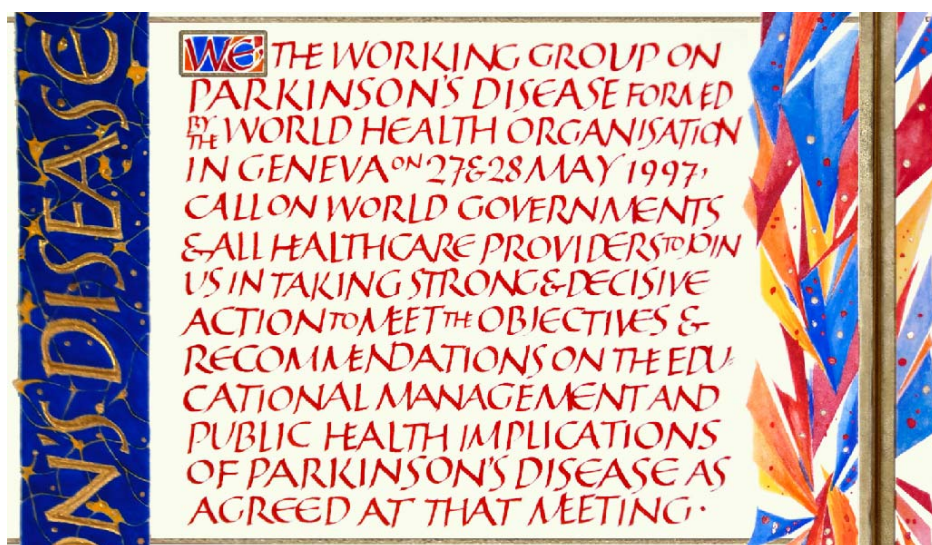
Dentre os estudos mais recentes, os trabalhos dedicados à relação entre os distúrbios do sono REM e a doença de Parkinson têm muito destaque. Em grupo

---

estudado de indivíduos com distúrbio do sono REM e sem DP, 50% da amostra apresenta redução na visão de cores – que aumenta o risco de desenvolvimento da DP (Postuma et al., 2006) e, o trabalho de Vendette et al. (2007) do distúrbio do sono REM em grupo de pacientes com DP sem demência, indica a presença desse distúrbio como preditor de disfunções cognitivas.

---

### 1.2.3 Problema de Saúde Pública



Parte inicial da *Global Declaration on Parkinson's Disease* (<http://www.epda.eu.com/globalDeclaration/>)

A DP é uma doença neurodegenerativa globalmente distribuída, que afeta todas as culturas e raças do mundo. A prevalência da doença foi estimada em 4 milhões de pessoas no mundo em 1990 e, em 6.3 milhões em 1997, sendo que mais de 1 em 10 pessoas eram diagnosticadas com menos de 50 anos de idade (WHO/OMS, 1998). De acordo com Jankovic (2008), os distúrbios do movimento afetam 40 milhões de pessoas nos Estados Unidos, quase um sétimo da população atual.

De acordo com a *Global Declaration on Parkinson's Disease* (GDPD), o investimento apropriado em estratégias para o tratamento da DP pode melhorar a



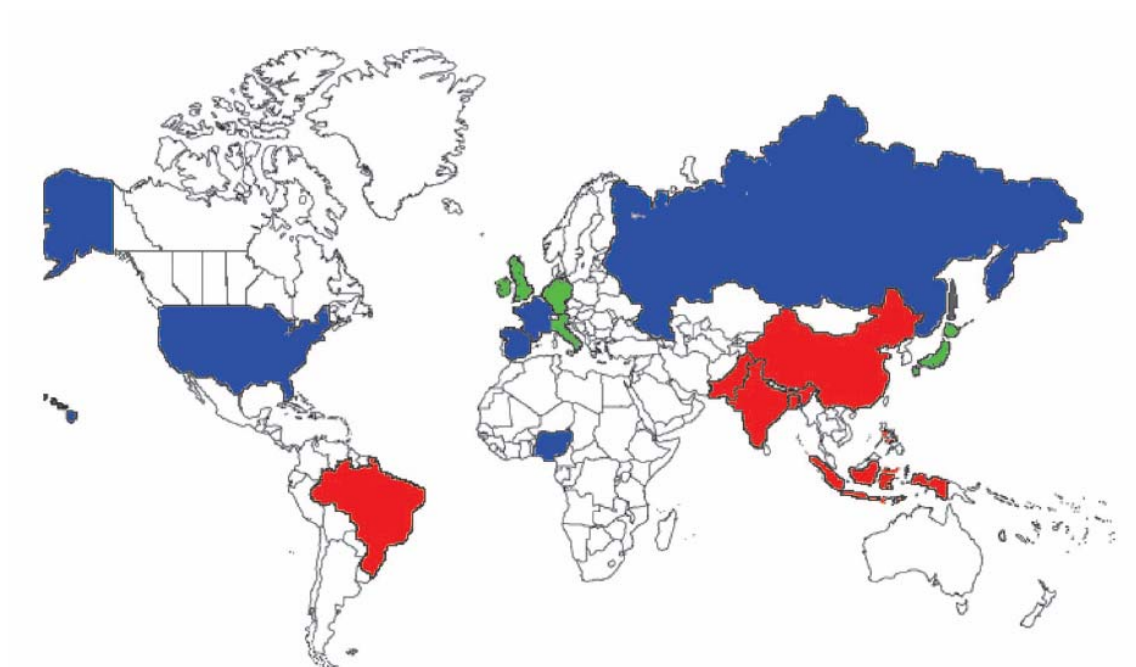
qualidade de vida dos doentes assim como de seus familiares e reduzir o impacto econômico global. Mary Baker, presidente da *European Parkinson's Disease Association* (EPDA), argumenta que, com o aumento da longevidade na população mundial e, conseqüentemente, com o aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas, os gastos de todas as nações com essas doenças tendem a aumentar.

A prevalência do PK tem sido avaliada em diversos países do mundo. No Brasil, estudo de Barbosa et al. (2006) foi realizado com o objetivo de estimar essa prevalência e suas causas em população (n= 1186) com idade maior ou igual a 64 anos na cidade de Bambuí, Minas Gerais. A prevalência encontrada foi de 7.2% (n= 86) da população com PK de todos os tipos. Dentro dessa população (n= 86), a causa mais freqüente foi a DP, 45% (n = 39); seguida de PK induzido por drogas, 37% (n= 32); PK vascular, 15% (n= 13). Foi encontrado apenas um caso de PK pós-traumático e um de atrofia de múltiplos sistemas. Barbosa e seus colaboradores verificaram que a prevalência de PK nesse estudo foi maior que a encontrada em outras populações no mundo, especialmente a PK induzida por droga ou PK vascular. A prevalência da DP encontrada foi similar aos estudos realizados porta-a-porta em países na Europa ou na América do Norte.

De acordo com Dorsey et al. (2007), a expectativa de vida vem aumentando assim como os números nas doenças crônicas. Esses números continuarão crescendo – especialmente nos países emergentes. Recentemente publicado na *Neurology*, o estudo de Dorsey e seus colaboradores identificou os 5 países mais populosos da Europa Ocidental (Alemanha, França, Inglaterra, Itália e

---

Espanha) e os 10 países mais populosos do mundo (China, Índia, Estados Unidos, Indonésia, Brasil, Paquistão, Bangladesh, Rússia, Nigéria e Japão) e projetou a incidência da DP até o ano de 2030 na população com mais de 50 anos de idade. Em 2005 esse número era de 4,1 a 4,6 milhões de pessoas e irá dobrar – entre 8,7 e 9,3 milhões – até o ano de 2030.



**Ilustração 3. Projeção do crescimento na incidência da DP (Dorsey et al., 2007).** Os países avaliados estão indicados em cores. Os países indicados em verde têm projeção de crescimento na incidência da DP de 0 a 50%, os indicados em azul, de 50 a 100% e, os indicados em vermelho, > 100%.

A **Ilustração 3** indica a projeção de crescimento no número de pacientes com DP na população com mais de 50 anos de idade nos países mais populosos do mundo. Os países avaliados estão indicados em cores. Os países indicados em verde têm projeção de crescimento na incidência da DP de 0 a 50%, os

indicados em azul, de 50 a 100% e, os indicados em vermelho, > 100%. Considerando as estimativas no crescimento da população em geral, o grupo de Dorsey destaca que a China terá, em proporção, um aumento na prevalência da DP de 48 a 57% enquanto os Estados Unidos e os países da Europa Ocidental terão um decréscimo de 29 a 21%.

No ano de 2007, a base de dados PUBMED registrou 1963 trabalhos com a palavra “Parkinson”, 5% de toda a produção apresentada nessa base. Com a adição da palavra “epidemiology”, verificam-se 227 em um total de 2668 trabalhos, 10% da produção disponível na base. O crescente interesse na epidemiologia da DP evidencia a necessidade de reduzir o impacto social e econômico dessa doença no mundo e, principalmente, nos países emergentes.

---

### 1.3 A Doença de Parkinson e o Sistema Visual

Perdas sensoriais e cognitivas fazem parte das alterações não-motoras da DP e, em alguns casos, podem preceder as manifestações motoras, antes mesmo da vigência terapêutica (Amick, Grace, & Ott, 2007; Becker et al. 2002; Becker, 2003; Geldmacher, 2003; Hunt, Sadun, & Bassi, 1995). Dentro deste contexto, diversas alterações e disfunções visuais têm sido demonstradas em pacientes com DP sem tratamento (Bloem et al., 1992; Buttner et al., 1995c, 1995d; Muller et al., 1997, 1999, 2003; Sartucci et al., 2003, 2006; Sartucci & Porciatti, 2006; Sprengelmeyer et al., 2003).

As queixas mais evidentes estão, na maioria dos casos, relacionadas aos estágios mais avançados da doença, associadas ou não às disfunções motoras. Dentre essas queixas, podem-se destacar: visão turva, dificuldades para leitura, alucinações e ilusões (Biousse et al., 2004; Bodis-Wollner & Jo, 2006; Crevits, 2003; Davidsdottir, Cronin-Golomb, & Lee, 2005; Johnson et al., 2004).

Diederich et al. (1998) estudaram a discriminação de cores e contraste em um grupo de pacientes com DP e com alucinação (n= 14) e sem alucinação (n=21). Esses autores sugerem que os pacientes com alucinação apresentaram, no geral, uma pior discriminação de cores e contrastes. Diederich, Pieri, e Goetz (2000) em estudo com alucinação em diversas doenças, indicam que a fenomenologia da alucinação na DP, embora difira das psicoses endógenas e exógenas, é bastante similar a Síndrome Charles-Bonnet e se apresenta em idades mais avançadas com diferentes disfunções

---

visuais; os eventos alucinatórios são mais freqüentes ao entardecer. Os autores sugerem que a alucinação em pacientes com DP seja uma consequência do mecanismo de não-priorizar estímulos irrelevantes da cena visual. Diederich, Goetz, e Stebbins (2005) ressaltam a fenomenologia multifacetada da alucinação que faz parte das complicações crônicas da DP e estão presentes em 30 a 60% dos pacientes. O grupo de Diederich sugere que a alucinação deve ser considerada como um desequilíbrio no filtro dos estímulos relevantes na cena visual para a construção da percepção.

A maior parte das alterações se apresenta de forma sutil, desde estágios iniciais da doença e podem ser detectadas através de métodos psicofísicos e eletrofisiológicos (Harris, 1998). Dentre essas alterações, as mais comumente encontradas são a redução na discriminação de cores e a redução na sensibilidade ao contraste (revisão: **Tabela 1**). Dos 42 trabalhos apresentados na tabela, apenas o trabalho de Regan et al. (1998) indica que a visão de cores do grupo DP não está prejudicada em comparação ao grupo controle e, apenas o trabalho de Haug et al. (1994) indica que os limiares de sensibilidade ao contraste do grupo de pacientes com DP não apresenta diferença em comparação ao grupo controle.

As alterações visuais apresentam agravamento ao longo do tempo associadas ao aumento dos sintomas de DP e, normalmente, não podem ser avaliadas pelos exames neurológicos de rotina hospitalar (Muller et al., 1997).

Estudos mostram que a patogênese da disfunção visual também é causada pela deficiência dopaminérgica (Buttner et al., 1994; Peters, Schweibold, & Pruzuntek, 2000; Price et al., 1992), embora não se tenha certeza da participação deficitária de outros neurônios nessa patofisiologia. Alguns estudos sugerem que a

---

deficiência de dopamina no sistema visual seja independente da deficiência encontrada nos gânglios da base (Buttner et al., 1995b; Johnson et al., 2004; Muller et al., 1998).

Alguns autores identificam a deficiência dopaminérgica na retina (Buttner et al., 1995a; Crevits, 2003; Haug et al., 1994; Jackson & Owsley, 2003; Lieb et al., 1999; Muller, 2000; Nightingale, Mitchel, & Howe, 1986; Peppe, Stanzione, & Pierelli, 1992, 1998; Peters, Schweilbold, & Pruzuntek, 2000; Price et al., 1992) e, a maioria dos estudos indica que esta deficiência possa incluir, também, outras áreas do sistema visual (Brandies & Yehuda, 2007; Buttner et al., 1993, 1994a; Ebersbach et al., 1996; Flowers & Robertson, 1995; Harris, 1998; Hutton, Morris, & Elias, 1993; IngsterMoati et al., 1996; Lieb et al., 1999; McDowell & Harris, 1997; Muller et al., 1997; Peters, Schweilbold, & Pruzuntek, 2000; Rodnitzky, 1998). Papadopoulus e Parnavelas (1990a, 1990b) identificaram células dopaminérgicas no LGN e, Reader e Quesney (1986) e Bodis-Wollner (1990a, 1990b) as identificaram no córtex visual.

As funções da dopamina no sistema visual ainda não são totalmente conhecidas e, a maior parte do conhecimento de seu papel está nos estudos realizados na retina – indicando o envolvimento dos receptores D1 a D5. Existe consenso na literatura científica de que os neurônios dopaminérgicos agem como um mensageiro químico para a adaptação à luz e, que seja um importante fator trófico (i.e., ritimicidade circadiana, desenvolvimento e sobrevivência celular). Embora haja controvérsias quanto à produção de dopamina, se esta ocorre na camada plexiforme interna (IPC) ou nas células amácrinas, sabe-se que a dopamina é um neurotransmissor fundamental na ponderação da inibição lateral e do antagonismo centro-periferia da

---

camada IPC. Muitos dos mecanismos fisiológicos da retina são dependentes da integridade do sistema dopaminérgicos e, estudos experimentais indicam o papel excitatório da dopamina nos cones e o papel inibitório nos bastonetes (revisão: Brandies & Yehuda, 2007; Witkovsky, 2004).

O efeito no sistema visual do tratamento da doença com as drogas que proporcionam uma redução na deficiência dopaminérgica no sistema nervoso é muito controverso. Alguns estudos concluem que o tratamento melhora as funções visuais dos pacientes com DP (Barbato et al., 1994; Buttner et al., 1994a, 1995a; Buttner, Muller, & Kuhn, 2000; Corbe et al., 1992; Jones et al., 1992; Hutton, Morris, & Elias, 1993; IngsterMoati et al., 1996; Peppe, Stanzione, & Pierelli, 1992); outros sugerem uma redução destas mesmas funções (Hutton, Morris, & Elias, 1999; Peters, Schweilbold, & Pruzuntek, 2000; Pieri et al., 2000; Tagliati, Bodis-Wollner, & Yahr, 1996). Ainda no sentido de avaliar o tratamento para a DP, Buttner et al. (1994a) mostra que o desempenho da visão de cores, no eixo de confusão tritan, de pacientes com DP se manteve inalterado após o tratamento com l-dopa. Mais tarde, o mesmo grupo (1995a, 1995b) identificou a redução no desempenho da visão de cores em grupos tratados com l-dopa ou apomorfina e, o grupo tratado com amantadina apresentou o desempenho inalterado para os mesmos testes de discriminação de cores.

Nenhum dos trabalhos dedicados ao estudo da sensibilidade ao contraste acromática em pacientes com DP (**Tabela 1**) foi realizado com o Teste do Pedestal ou Teste do Xadrez que, por sua vez, são os testes que foram utilizados nessa tese de doutoramento. Outra questão que também não foi abordada por nenhum dos

---

trabalhos apresentados na **Tabela 1**, assim como trabalhos com outras funções visuais (i.e., Bloem et al., 1992; Sprengelmeyer et al., 2003; Biousse et al., 2004; Bodis-Wollner & Jo, 2006; Crevits, 2003; Davidsdottir, Cronin-Golomb, & Lee, 2005; Johnson et al., 2004), é a análise comparativa do desempenho visual entre os diversos grupos de DP idiopática (DP). Nesse trabalho, foram avaliados dois subgrupos, o grupo com DPIP e o grupo com DP de início após os 45 anos e não antes dos 65 anos (DPI).

---



**Tabela 1. Revisão da literatura de estudos com doença de Parkinson e, sensibilidade ao contraste e visão de cores (discriminação de cores).** Legenda: n = E/C (numero da amostra = grupo experimental / controle; Med. = medicação; <sup>1</sup> Atrofia de Multiplas Sistemas (MSA); <sup>2</sup> Disfunção Sono REM (RSD); <sup>3</sup> Follow-up; <sup>4</sup> DPA = DP com alucinação; \* LD-Apo-AM; PR = Teste Pelli-Robson; VT = VisTech; CV = visão de cores; CS = sensibilidade ao contraste; SF = frequência espacial; CFT = tempo de fusão cromática; ED = estágio da doença; DM = disfunção motora; TD = tempo de doença; ad = testes realizados antes e depois da medicação.

---

## 2. Objetivos

1. Verificar se o desempenho em testes psicofísicos – preferencialmente seletivos às vias magnocelular (M) e parvocelular (P) – de um grupo de pacientes com doença de Parkinson idiopática (DP) difere de um grupo controle.
  2. Idem entre os subgrupos de pacientes com DP: doença de Parkinson de início precoce (DPIP) e doença de Parkinson de início após os 45 e antes dos 65 anos (DPI).
-

### **3. Métodos**

Esse projeto de pesquisa foi registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (ANEXO A) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (ANEXO B) e, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (ANEXO C).

#### **3.1 Sujeitos**

Os pacientes diagnosticados com doença de Parkinson idiopática (DP) (Hughes et al, 1992) foram encaminhados pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP e, pelo Ambulatório de Doenças Extra-Piramidais da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Os indivíduos controles foram pareados por idade e nível de escolaridade, recrutados através de comunicados aos funcionários, estudantes e professores do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, Cidade Universitária, extensos a familiares e amigos dos mesmos.

---

Todos os voluntários, com outorga por escrito de termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo (APÊNDICE A), foram submetidos a exame oftalmológico de rotina, realizados por médico oftalmologista, no Laboratório da Visão (IP/USP). A acuidade visual foi medida usando a tabela ETDRS, logMAR (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, logaritmo do Mínimo Ângulo de Resolução), a uma distância de 3 metros. O exame de fundo de olho foi realizado por meio da oftalmoscopia direta ou biomicroscopia de fundo. A pressão intra-ocular foi avaliada com tonômetro de aplanção de Goldman.

Nessa avaliação, os critérios de inclusão foram os seguintes: sem diagnóstico de alterações da visão, acuidade visual com a melhor correção (0.2 logMAR, equivalente a 20/30 ou melhor), reflexos pupilares e motilidade extrínseca ocular normal, pressão intra-ocular normal, fundo de olho normal e, biomicroscopia sem opacidades de meios, ou no máximo 1 de opacidade cortical (C1), cor nuclear (NC1) e opalescência nuclear (NO1) de acordo com o Sistema de Classificação de Opacidade do Cristalino III (LOCS III) (Chylack et al., 1993); ausência de doenças sistêmicas que afetem o sistema visual como, por exemplo, diabetes e esclerose múltipla; ausência de etilismo atual ou pregresso e tabagismo atual (considerado pelo hábito de fumar mais de 5 cigarros/dia).

Com relação ao estadiamento da Doença de Parkinson, foram incluídos os pacientes com desempenho menor ou igual a 2 dos itens 18, fala; 23, *finger taps*; e 24, movimento das mãos – da terceira seção (avaliação motora) da Escala Unificada da Doença de Parkinson (UPDRS) (ANEXO D).

---

## 3.2 Equipamento

Os testes psicofísicos utilizados para este estudo foram os seguintes:

1. Teste do Pedestal (**Figura 1 e Figura 2**);
2. Teste do Xadrez (**Figura 3 e Figura 4**).

### 3.2.1 Teste do Pedestal

O Teste do Pedestal aplicado nesse estudo é uma adaptação da versão de Pokorny e Smith (1997) e foi desenvolvido por Gualtieri, Bandeira, dos Reis, Rodrigues e Ventura (2006). Ambas as versões tem como finalidade a aplicação de teste psicofísico de sensibilidade ao contraste de luminância em que se observam componentes, preferencialmente, magnocelulares (M) e parvocelulares (P).

No procedimento do pedestal (PP) original, o pedestal foi formado por um arranjo de quatro quadrados, com  $1^\circ$  cada quadrado e  $0.05^\circ$  entre eles, sobre um fundo homogêneo e constante de  $12 \text{ cd/m}^2$ . A luminância do pedestal foi apresentada em 9 possíveis variações, de 7 a  $21 \text{ cd/m}^2$ , enquanto o quadrado-teste, um incremento ou decremento em relação aos outros 3 quadrados, com uma das 4 possíveis durações entre 17 e 133 ms.

Na versão de Gualtieri et al. (2006), o tempo de duração do teste foi reduzido com a finalidade de ser aplicado na rotina clínica. Dessa forma, a luminância do pedestal foi apresentada em 3 variações, 7, 12 e  $19 \text{ cd/m}^2$  sobre o fundo homogêneo e constante de  $12 \text{ cd/m}^2$  e, o quadrado-teste em 2 flashes de durações, 17

---

ms e 133 ms. No centro do pedestal, um ponto preto foi utilizado como ponto de fixação.

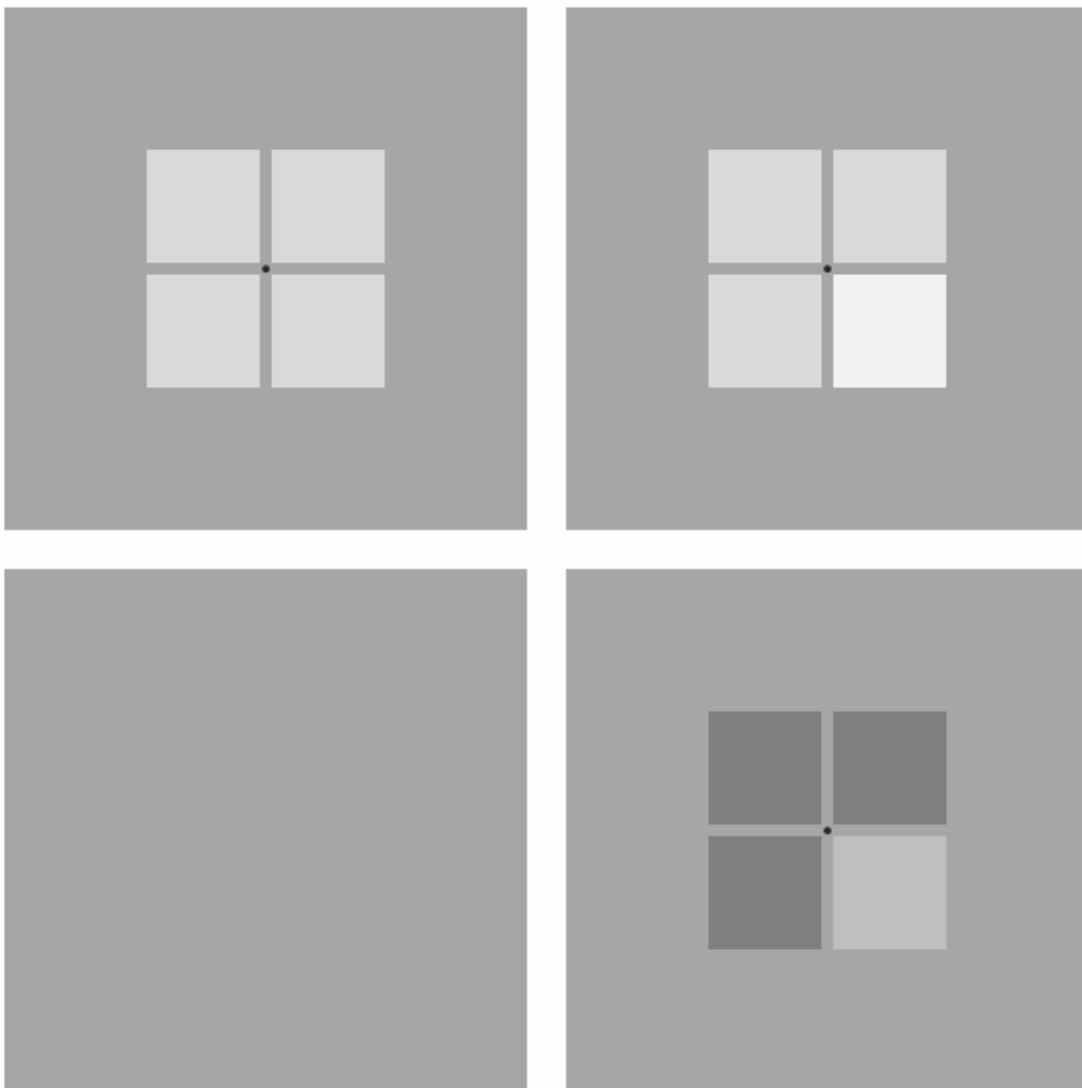
Essa versão foi gerada em um microcomputador XTC-600 (Dell Dimension, Winston-Salem, NC), equipado com placa gráfica VSG (2/5, Cambridge Research Systems, CRS, Kent, UK) e sistema operacional Microsoft Windows, apresentada em monitor de 19" e 15 bits (FD Trinitron GMD-F500T9, Sony Eletronics Inc., Tokyo, Japão), com resolução temporal de 100 Hz e resolução espacial de 800 x 600, posicionado a 90° de deflexão. As respostas dos sujeitos foram registradas em uma caixa de reposta (CB3, CRS, Kent, UK).

O quadrado-teste era apresentado de duas maneiras: no procedimento do pedestal estacionário (*steady*) (SPP) – preferencial aos componentes da via M – ou no procedimento do pedestal pulsado (*pulsed*) (PPP) – preferencial aos componentes da via P (**Figura 2**). A tarefa do sujeito era detectar a localização do quadrado-teste, ou seja, indicar qual dos quadrados diferia dos demais, uma tarefa de escolha forçada. O quadrado-teste era apresentado de forma aleatória em um dos quatro quadrados que formam o pedestal: superior à direita, superior à esquerda, inferior à direita e, inferior à esquerda. O intervalo entre as apresentações do quadrado-teste era de 3 s.

No SPP, o pedestal era apresentado em 3 possíveis valores de luminância (7, 12 ou 19 cd/m<sup>2</sup>) e permanecia no monitor durante toda a sessão (**Figura 1**, superior a esquerda) enquanto o quadrado-teste era apresentado como incremento ou decremento de luminância em relação ao pedestal (**Figura 1**, superior a direita). No PPP, o pedestal e o quadrado-teste eram apresentados simultaneamente, sob a forma de pulso (**Figura 1**, inferior a direita). Nesse procedimento, entre uma

---

apresentação e outra do estímulo, o monitor permanecia inteiramente com  $12 \text{ cd/m}^2$  (**Figura 1**, inferior a esquerda). As condições de testagem com o pedestal de  $12 \text{ cd/m}^2$  foram iguais para ambos os testes, SPP ou PPP, visto que o pedestal e o fundo ficaram com a mesma luminância ( $12 \text{ cd/m}^2$ ), portanto, indistinguíveis (**Figura 2**).



**Figura 1.** Ilustração do Teste do Pedestal. Na parte superior, o teste SPP com o pedestal de  $19 \text{ cd/m}^2$ : no lado esquerdo, a condição entre os estímulos; no lado direito, o pedestal com o quadrado-teste localizado no quarto quadrante. Na parte inferior, o teste PPP com o pedestal de  $7 \text{ cd/m}^2$ : no lado esquerdo, a condição entre os estímulos; no lado direito, o pedestal com o quadrado-teste localizado no quarto quadrante.

As apresentações eram realizadas de acordo com o método da escada dupla, com passo variável em progressão dinâmica – sucessivamente menores à medida que se aproximavam do limiar. Os limiares de contraste foram determinados pelo valor médio dos picos e vales das seis últimas reversões de resposta do sujeito.

Teste do Pedestal											
SPP						PPP					
17 ms			133 ms			17 ms			133 ms		
7	12	19	7	12	19	7	12	19	7	12	19

**Figura 2.** Quadro das condições de testagem do Teste do Pedestal. Os valores 7, 12 e 19 são referentes a quantidade de  $\text{cd/m}^2$  do pedestal em cada uma das condições indicadas.

### 3.2.2 Teste do Xadrez

O Teste do Xadrez aplicado nesse estudo é uma adaptação da versão de Benoff, Fitzgerald, Zemon, Pinkhasov, Gordon e Cibis (2001) e foi desenvolvido por Costa e Ventura (2005). Ambas as versões tem como finalidade a aplicação de teste de sensibilidade ao contraste de luminância em que se observam componentes, preferencialmente, magnocelulares (M) e parvocelulares (P).

Na versão original, o teste adotou o método eletrofisiológico potencial visual provocado e, na versão de Costa e Ventura (2005), utilizada nesse estudo, o teste adotou o método psicofísico dos ajustes. O estímulo em formato de tabuleiro de xadrez ( $2^\circ$ ) foi apresentado sobre um fundo homogêneo e constante de  $34 \text{ cd / m}^2$  em sua forma ON – o quadrado alternante do xadrez se apresentava com luminância mais alta que o fundo – e OFF – o quadrado alternante do xadrez se apresentava com



luminância mais baixa que o fundo. A apresentação dos estímulos foi feita em 2 flashes de duração, 33 ms e 1500 ms. No centro do monitor, uma cruz preta foi utilizada como ponto de fixação.

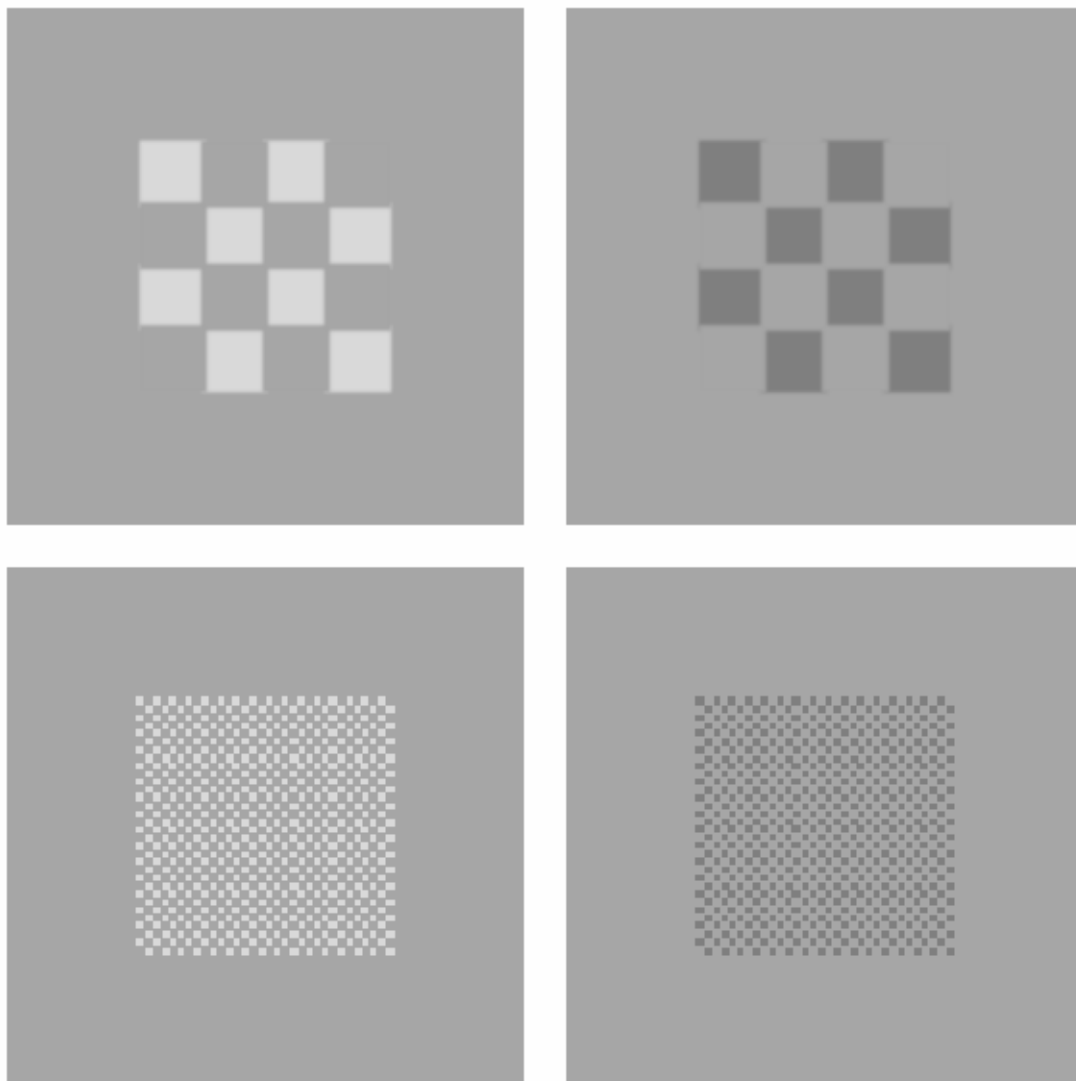
Essa versão foi gerada em um microcomputador XTC-600 (Dell Dimension, Winston-Salem, NC), equipado com placa gráfica VSG (2/4, Cambridge Research Systems, CRS, Kent, UK) – que inclui a plataforma de programa PSYCHO – e sistema operacional Microsoft Windows, apresentada em monitor 19” e 12 bits (FD Trinitron CPD-G420, Sony Eletronics Inc., Tokyo, Japão) com resolução temporal de 100 Hz e resolução espacial de 800 x 600, posicionado a 90° de deflexão. As respostas dos sujeitos foram registradas no teclado de comando do microcomputador.

O tabuleiro de xadrez era apresentado de duas maneiras: no procedimento magnocelular (MCP) ou no procedimento parvocelular (PCP) (**Figura 4**). A tarefa do sujeito era detectar o momento em que o tabuleiro de xadrez desaparecia do monitor e vice-versa, o momento em que o tabuleiro reaparecia no monitor. Coube ao experimentador controlar o aumento e diminuição do contraste de acordo com as respostas do sujeito em teste. A tecla *E* para aumentar o contraste, a tecla *D* para diminuir e, a tecla *A* para registrar o momento em que o sujeito verificou o reaparecimento do estímulo no monitor. O intervalo entre as apresentações dos estímulos era de 0.3 s.

No MCP, o tabuleiro de xadrez era apresentado com 0,5 cpg em diversos níveis de contraste de acordo com o método do ajuste, até a obtenção do limiar. No PCP, o mesmo procedimento era seguido, mas o tabuleiro de xadrez era apresentado com 15 cpg. Ambos os testes foram aplicados nas formas ON (**Figura 3**,

---

ambas figuras a esquerda) e OFF (**Figura 3**, ambas figuras a direita) e com os 2 flashes de duração do estímulo, 33 ms e 1500 ms.



**Figura 3.** Ilustração do Teste do Xadrez. Na parte superior, o teste MCP: no lado esquerdo, a condição ON; no lado direito, no lado direito, a condição OFF. Na parte inferior, o teste PCP: no lado esquerdo, a condição ON; no lado direito, condição OFF.

A determinação dos limiares era obtida pela média de seis medidas: 3 séries ascendentes e 3 séries descendentes, do método do ajuste, em cada condição de testagem (**Figura 4**).

Teste do Xadrez							
MCP				PCP			
33 ms		1500 ms		33 ms		1500 ms	
ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF

**Figura 4.** Quadro das condições de testagem do Teste do Xadrez.

### 3.3 Procedimento

Os testes psicofísicos foram realizados no Laboratório da Visão: Eletrofisiologia e Psicofísica e Visual Clínica, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IP/USP), Cidade Universitária, São Paulo.

Os testes foram realizados de forma monocular, em apenas um dos olhos, escolhido aleatoriamente. A aplicação dos testes em uma única sessão, com ordem de testagem aleatória.

O ambiente de testagem foi composto apenas pela iluminação proveniente do monitor que gera os estímulos dos testes em questão, todo o restante do ambiente permaneceu escuro, sem iluminação natural ou artificial.

Para a realização do Teste do Pedestal, o sujeito ficava posicionado a 2,60 m de distância do monitor. Adaptação à luminância de fundo ( $12 \text{ cd/m}^2$ ) por 2 min. antes de iniciar os testes. Para a realização de cada etapa do SPP, o sujeito foi adaptado por 30 s. adicional ao pedestal em questão.

Para a realização do Teste do Xadrez, o sujeito ficava posicionado a 1,00 m de distância do monitor.

---

### 3.4 Análise Estatística

Os resultados foram analisados com auxílio do programa Statistica 6.0 (Statistica 6.0, StatSoft Inc., Tulsa, OK, EUA). Parâmetro de significância,  $p \leq 0,05$ .

A natureza paramétrica dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados do grupo controle do Teste do Pedestal apresentaram distribuição normal. Os dados controles do Teste do Xadrez apresentaram, em sua maioria uma distribuição não-normal; verificou-se, então, a distribuição normal dos resíduos dos dados, que possibilitou a utilização de testes paramétricos. Foi aplicado o teste One-Way ANOVA, seguido do teste Tukey HSD para avaliações *post-hoc* entre os subgrupos experimentais e controles (Bussab & Morettin, 2004; Costa Neto, 1982; Johnson & Wichern, 1982).

O estudo da correlação entre os testes foi feito por meio da análise de agrupamento (*cluster analysis*) considerando o coeficiente de correlação de Pearson, amalgamação singular. O estudo da correlação entre os desempenhos dos pacientes em cada um dos testes foi feito por meio da análise de agrupamento considerando distâncias euclidianas, amalgamação singular. Nesse caso, a análise foi extensa para o uso do escalonamento multidimensional (MDS) (Feitosa-Santana, 2005, 2006).

A evolução da doença, entre outros, foi estudada por meio da regressão linear (Bussab & Morettin, 2004; Costa Neto, 1982; Johnson & Wichern, 1982).

Os limites de normalidade foram calculados a partir dos dados dos grupos controles pela fórmula: média + (1.96\*DP).

---

## 4. Resultados

Foram encaminhados 103 pacientes com DP pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP. Desse número de pacientes: 18 sem contato telefônico (ou porque o telefone não existia mais, ou porque não atendia, ou porque o telefone já não era mais do sujeito referido); 3 com diabetes mellitus tipo 2; 4 que moram fora da cidade de São Paulo e com dificuldade para participar da pesquisa; e 47 em estágios mais avançados da DP. Dessa forma, foram convidados a participar da pesquisa 31 pacientes e, dentre esses, 5 pacientes foram excluídos na avaliação oftalmológica (4 com acuidade visual pior que 20/30, e 1 com suspeita de glaucoma). Portanto, 26 pacientes foram encaminhados para a realização dos testes psicofísicos.

Foram encaminhados 37 pacientes pelo Ambulatório de Doenças Extra-Piramidais da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Desse número de pacientes: 8 sem contato telefônico; 22 em estágios mais avançados da DP; e 1 com cirurgia de catarata agendada. Dessa forma, foram convidados a participar da pesquisa 6 pacientes e, dentre esses, 3 pacientes foram excluídos durante a anamnese (3 com histórico de etilismo). Assim, 3 pacientes foram encaminhados para a realização dos testes e, 1 deles foi excluído por suspeita de deficiência congênita na visão de cores. Portanto, dos 37 encaminhados, apenas 2 pacientes puderam fazer os testes psicofísicos.

---

Dessa forma, foram avaliados 28 pacientes diagnosticados com doença de Parkinson idiopática (DP) (idade média=  $50 \pm 9$  anos; mínima= 35 anos e máxima= 67 anos; 22 homens e 6 mulheres) com o tempo de doença – considerado desde o início dos sintomas – de 2 a 25 anos ( $10 \pm 5$  anos) (**Tabela 2**). Também na **Tabela 2** estão relacionados dados referentes ao diagnóstico provável, fatores de risco pregresso e atual, histórico de DP na família, entre outros. Na **Tabela 3** estão indicadas as medicações para o tratamento da DP e suas respectivas dosagens diárias, assim como medicações complementares. Dentro do grupo DP, dois subgrupos: 19 pacientes com DPIP (idade média=  $46 \pm 6$  anos; 15 homens e 4 mulheres) e, 9 pacientes com DPI (idade média=  $58 \pm 6$  anos; 7 homens e 2 mulheres).

O grupo controle para o Teste do Pedestal foi composto por 30 indivíduos ( $48 \pm 10$  anos; 30 e 67 anos; 12 homens e 18 mulheres). O grupo controle para o Teste do Xadrez foi composto por 28 indivíduos ( $45 \pm 10$  anos; 30 e 67 anos; 13 homens e 15 mulheres). O total de controles para o Teste do Pedestal e do Xadrez foi de 45 indivíduos porque, dentre eles, 13 sujeitos foram testados em ambos os testes. Foram feitas subdivisões dos grupos controles para que fossem pareados por idade com as sub-populações do grupo DP (DPIP e DPI). Esses subgrupos controles foram denominados: grupo controle da segunda idade (Cs) a ser comparado com o DPIP e, grupo controle da terceira idade (Ct) para ser comparado com DPI. Para o Teste do Pedestal, os subgrupos Cs ( $n= 21$ ;  $43 \pm 9$  anos) e, Ct ( $n= 9$ ;  $58 \pm 6$  anos). Para o Teste do Xadrez, os subgrupos Cs ( $n= 19$ ;  $39 \pm 5$  anos) e, Ct ( $n= 9$ ;  $58 \pm 10$  anos).

---

ID	Sexo	Idade	T.D.	N.E.	Diag.	H. Familiar		H. Pessoal		Olho	AV <sup>(*)</sup>
						DP	CS	Tabag.	Rural		
1	M	57	25	2	DPIP	M	N	N	N	OD	20/20
2	M	52	9	1	DPIP	M	N	N	N	OD	20/20
3	M	57	10	1	DPI	–	N	S	S	OE	20/25
4	M	49	10	3	DPIP	P	N	S	N	OD	20/20
5	M	58	4	2	DPI	–	N	N	S	OE	20/20
6	M	66	6	1	DPI	–	N	S	S	OE	20/20
7	M	51	7	1	DPIP	–	S	N	S	OD	20/20
8	F	37	7	2	DPIP	P	N	N	S	OE	20/20
9	M	50	2	3	DPI	M	N	S	N	OD	20/20
10	M	40	13	2	DPIP	–	N	N	N	OE	20/20
11	M	43	10	1	DPIP	M	N	N	S	OD	20/20
12	M	49	6	1	DPIP	–	N	N	S	OD	20/20
13	M	50	9	3	DPIP	–	N	N	N	OE	20/20
14	M	38	18	1	DPIP	P	N	N	S	OD	20/20
15	F	35	8	3	DPIP	M	S	S	N	OD	20/20
16	F	57	12	2	DPI	M	N	S	N	OE	20/20
17	M	37	4	2	DPIP	–	N	N	N	OE	20/20
18	M	52	14	3	DPIP	–	N	S	N	OD	20/20
19	M	43	11	2	DPIP	P	N	N	N	OD	20/20
20	M	58	5	1	DPI	–	N	N	S	OD	20/20
21	M	49	12	1	DPIP	–	N	S	S	OE	20/20
22	M	39	7	3	DPIP	–	N	N	N	OE	20/20
23	M	47	12	1	DPIP	–	N	N	N	OD	20/20
24	F	52	11	2	DPIP	M	N	N	N	OE	20/20
25	F	46	15	3	DPIP	–	S	N	N	OD	20/20
26	F	62	12	1	DPI	P	N	S	N	OD	20/20
27	M	51	6	1	DPI	–	N	S	N	OE	20/20
28	M	67	7	3	DPI	–	N	S	S	OE	20/20
<b>Média</b>		<b>49.7</b>	<b>10</b>	<b>1.9</b>							
<b>D.P.</b>		<b>8.7</b>	<b>5</b>	<b>0.8</b>							
<b>Min.</b>		<b>35</b>	<b>2</b>	<b>1</b>							
<b>Max.</b>		<b>67</b>	<b>25</b>	<b>3</b>							

**Tabela 2. Característica dos pacientes do grupo DP.** ID= identificação do sujeito, T.D.= tempo de doença, N.E.= nível de escolaridade, Diag.= diagnóstico provável, DPIP= doença de Parkinson de início precoce, DP= Doença de Parkinson, H. familiar= histórico familiar, Tabag. = tabagismo, M= lado materno, P= lado paterno, CS= consangüinidade, H. Pessoal= histórico pessoal progresso, Rural= se habitou em zona rural, Olho= olho testado, OD= olho direito, OE= olho esquerdo, AV= acuidade visual Snellen, <sup>(\*)</sup> 20/20 significa que o indivíduo possa ter AV  $\geq$  20/20, e D.P.= desvio padrão.



ID	Medicações da DP								Aluc.	Outras Doenças	Outras Medicações
	LD	CD	BS	PP	AM	BP	SG	EC			
1	200		50.0	3.00	450		10		N		
2	375	37.5		3.00	200				N		
3	500	50.0				6			N	D	Vitamina B2
4	600		150.0	2.50			10	800	N		
5				0.25		4			N		Homeopatia
6	100		25.0		200				S		
7	400		100.0	3.00					N		
8	200		50.0	1.50			5		N		
9				1.50					N	D	Venlafaxina/Dorflex
10				3.00	300	6			S		Omeoprazol
11	1250	125.0							N		Dorflex
12	1000	100.0				6			N	D	Diazepan/Nitrazepan
13	400	100.0		2.00			*1	800	N		
14	500	50.0		3.00					N	D	Clopan/Daforin
15				2.00			*5		S	TOC/SP	Citta/Lamitor/Trileptal
16				2.00	200		5		S	HAS	Higroton/Sódio
17				3.00		6			N	HAS	Higroton
18	750	75.0		4.00	300				N		
19	400		100.0	3.00			*10		N		
20				1.50	200				N	HAS	Enalapril/Hidroclorotiasida
21	850	75.0	25.0	1.50	300	6			N		
22	375	75.0		0.75		12					
23	1250	125.0		3.00	200				S		
24	300		75.0	1.50			10		N		
25	900		225.0	4.00					N		Pasalix
26	500		125.0		500				N		Amitripilin-Levotiroxina
27	125	12.5		4.50					N		Ranitidina
28	600	150.0							S		Vitamina B12

**Tabela 3. Medicções e outras doenças dos pacientes do grupo DP.** ID= identificação do sujeito, LD= levo-dopa, CD= carbi-dopa, BS= benserisida, PP= pramipexol, AM= amantadina, BP= biperideno e os sujeitos 15 e 19 - indicados com \* - foram medicados com trihexifenidil, SG= selegilina e o sujeito 13 - indicado com \* - foi medicado com rasagilina, EC= entacopone, Aluc.= presença de alucinação, D= depressão, TOC= transtorno obsessivo compulsivo, SP= síndrome do pânico, HAS= hipertensão arterial.

#### 4.1 Teste do Pedestal

Constatada a distribuição normal dos dados, foram realizados os testes paramétricos (3.4 Análise Estatística) para comparação entre o grupo DP e seus subgrupos e, o grupo controle.

Dado o fato de que a condição de testagem com o pedestal de  $12 \text{ cd/m}^2$  é a mesma para ambos os testes, SPP e PPP, os resultados de tais condições são apresentados separadamente: a **Tabela 4** indica que, nessas condições de testagem, os subgrupos DPIP e DPI diferem entre si.

	SPP/PPP	
	17 ms	133 ms
Controle	2.04 ± 0.83	1.28 ± 0.36
DP	3.90 ± 4.06	3.00 ± 3.32
Cs	1.86 ± 0.72	1.25 ± 0.36
Ct	2.48 ± 1.06	1.86 ± 0.72
DPIP	2.28 ± 1.28	1.77 ± 1.13
DPI	7.31 ± 5.69	5.59 ± 4.82
DP x C	<0.001 (7.7)	0.002 (6.3)
DPIP x Cs	-	-
DPI x Ct	-	-
DPIP x DPI	0.001	0.003

**Tabela 4.** Resultados e p-valores quando significativos do teste SPP/PPP de  $12 \text{ dc/m}^2$ . Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD.

Para as condições de testagem com o pedestal de 7 e 19  $\text{cd/m}^2$ , os testes SPP e PPP possuem, respectivamente, componentes preferenciais as vias M e P. Os resultados (média  $\pm$  desvio padrão) dos testes SPP e PPP estão apresentados, na **Tabela 5** (SPP) e na **Tabela 7** (PPP).

TESTE SPP				
	17 ms		133 ms	
	7 $\text{cd/m}^2$	19 $\text{cd/m}^2$	7 $\text{cd/m}^2$	19 $\text{cd/m}^2$
	<b>Controle</b>	1.95 $\pm$ 0.79	4.06 $\pm$ 1.57	1.28 $\pm$ 0.39
<b>DP</b>	4.57 $\pm$ 4.46	5.91 $\pm$ 4.35	3.21 $\pm$ 3.48	5.32 $\pm$ 4.16
<b>Cs</b>	1.29 $\pm$ 0.37	3.45 $\pm$ 1.01	1.02 $\pm$ 0.18	2.80 $\pm$ 0.63
<b>Ct</b>	2.26 $\pm$ 0.82	4.60 $\pm$ 1.94	1.39 $\pm$ 0.39	3.46 $\pm$ 0.98
<b>DPIP</b>	3.27 $\pm$ 3.32	4.55 $\pm$ 1.69	2.48 $\pm$ 2.40	3.90 $\pm$ 2.12
<b>DPI</b>	7.17 $\pm$ 5.84	8.78 $\pm$ 6.61	4.75 $\pm$ 4.91	8.32 $\pm$ 5.78

**Tabela 5. Resultados SPP.** Porcentagem do limiar de contraste com pedestal de 7 e 19  $\text{cd/m}^2$ , e flashes de duração de 17 ms e 133 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

TESTE SPP				
	17 ms		133 ms	
	7 $\text{cd/m}^2$	19 $\text{cd/m}^2$	7 $\text{cd/m}^2$	19 $\text{cd/m}^2$
	<b>DP x C</b>	0.009 (4.4)	0.017 (3.9)	-
<b>DPIP x Cs</b>	-	-	-	-
<b>DPI x Ct</b>	-	-	-	-
<b>DPIP x DPI</b>	0.048	0.034	-	0.012

**Tabela 6. P-valores quando significativos do teste SPP.** Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD.

Para o teste SPP, preferencialmente via M, a **Tabela 6** indica que, no geral, os subgrupos DPIP e DPI diferem entre si.

TESTE PPP				
	17 ms		133 ms	
	7 cd / m <sup>2</sup>	19 cd / m <sup>2</sup>	7 cd / m <sup>2</sup>	19 cd / m <sup>2</sup>
Controle	5.25 ± 2.38	10.94 ± 6.58	2.28 ± 0.77	4.81 ± 2.63
DP	8.81 ± 9.65	16.41 ± 8.91	5.06 ± 6.85	9.94 ± 5.83
Cs	3.28 ± 3.42	6.85 ± 3.68	1.60 ± 0.60	2.90 ± 1.36
Ct	5.83 ± 2.25	15.53 ± 6.30	2.51 ± 0.78	5.67 ± 2.38
DPIP	6.55 ± 3.52	14.68 ± 9.15	3.28 ± 3.31	7.59 ± 4.08
DPI	13.58 ± 15.77	19.86 ± 7.75	8.80 ± 10.51	14.90 ± 6.03

**Tabela 7. Resultados PPP.** Porcentagem do limiar de contraste com pedestal de 7 e 19 cd/m<sup>2</sup>, e flashes de duração de 17 ms e 133 ms. Os resultados são apresentados em média ± desvio padrão.

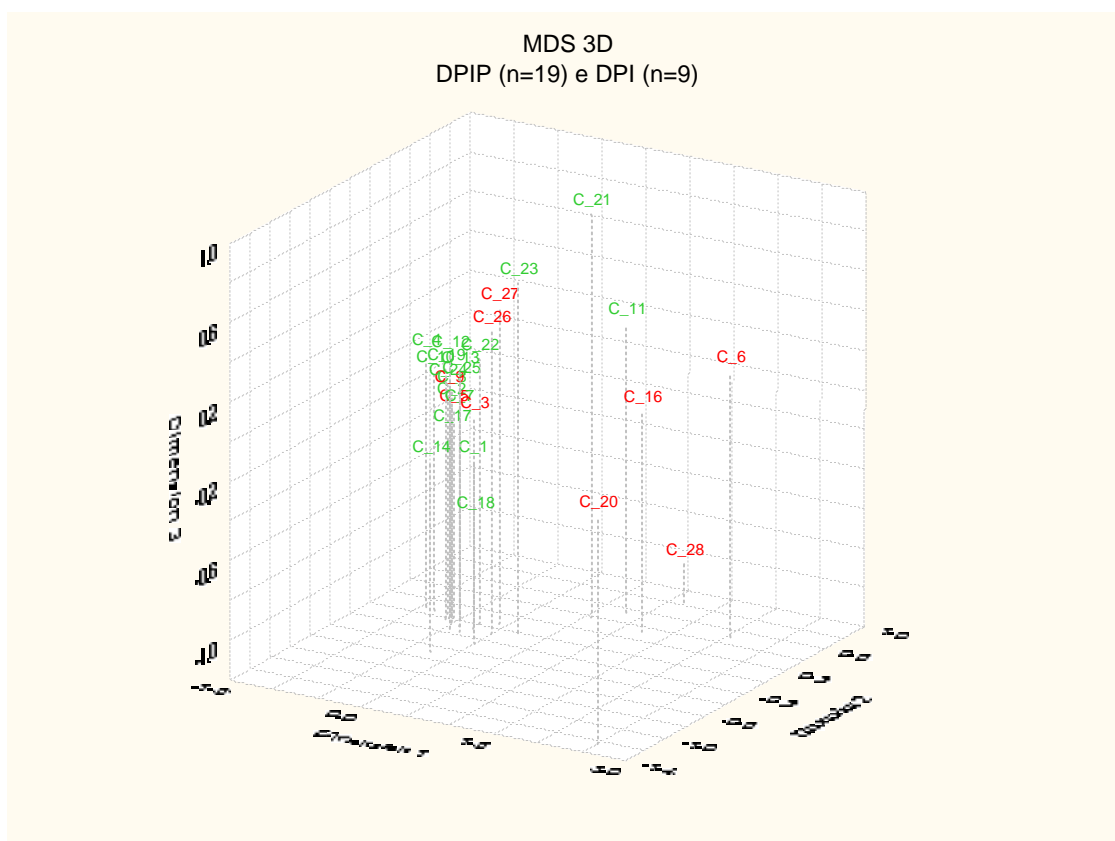
TESTE PPP				
	17 ms		133 ms	
	7 cd/m <sup>2</sup>	19 cd/m <sup>2</sup>	7 cd/m <sup>2</sup>	19 cd/m <sup>2</sup>
DP x C	-	-	-	<0.001 (11)
DPIP x Cs	-	-	-	-
DPI x Ct	-	-	-	0.002
DPIP x DPI	-	-	-	0.002

**Tabela 8. P-valores quando significativos do teste PPP.** Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD.

Para o teste PPP, preferencialmente via P, a **Tabela 8** indica que existe diferença apenas na condição de testagem com o flash de duração de 133ms e pedestal de 19 cd/m<sup>2</sup>: o subgrupo DPI difere dos controles (Ct) e, os subgrupos DPIP e DPI diferem entre si.

Não foi constatada dependência linear com tempo de doença para nenhum dos parâmetros.

Uma vez que o Teste SPP diferenciou os subgrupos experimentais, foi feita uma análise com MDS para verificação da relação entre esses pacientes. Esse resultado pode ser avaliado na **Figura 5** (a seguir):



**Figura 5.** Resultado MDS entre pacientes dos subgrupos DPIP e DPI. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, pacientes em vermelho, DPI.

Ainda para o teste SPP, não foi constatada a dependência linear dos resultados dos testes com a idade dos sujeitos controles. No caso do grupo experimental, foi constatada a dependência linear ( $r = 0.40$  a  $0.61$ ) entre o grupo DP e a idade, mas nenhuma relação quanto às análises dos subgrupos DPIP e DPI.

## 4.2 Teste do Xadrez

Para as condições de testagem ON e OFF, os testes MCP e PCP possuem, respectivamente, componentes preferenciais as vias M e P. Os resultados (média  $\pm$  desvio padrão) dos testes MCP e PCP estão indicados na **Tabela 9** e na **Tabela 11**.

	MCP			
	33 ms		1500 ms	
	ON	OFF	ON	OFF
<b>Controle</b>	27.40 $\pm$ 13.16	29.09 $\pm$ 15.29	32.94 $\pm$ 7.76	37.06 $\pm$ 17.53
<b>DP</b>	15.17 $\pm$ 6.30	24.03 $\pm$ 9.27	23.71 $\pm$ 8.96	24.22 $\pm$ 8.32
<b>Cs</b>	29.78 $\pm$ 11.98	32.56 $\pm$ 13.02	36.43 $\pm$ 8.83	41.24 $\pm$ 19.38
<b>Ct</b>	19.91 $\pm$ 13.14	19.32 $\pm$ 15.63	28.95 $\pm$ 6.29	30.40 $\pm$ 8.16
<b>DPIP</b>	17.12 $\pm$ 6.60	16.95 $\pm$ 5.35	26.86 $\pm$ 8.69	26.75 $\pm$ 7.43
<b>DPI</b>	11.06 $\pm$ 2.85	10.45 $\pm$ 5.19	17.07 $\pm$ 5.25	18.88 $\pm$ 7.87

**Tabela 9. Resultados MCP.** Limiares de sensibilidade ao contraste condições ON e OFF, e flashes de duração de 33 ms e 1500 ms. Os resultados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

	MCP			
	33 ms		1500 ms	
	ON	OFF	ON	OFF
<b>DP x C</b>	0.004 (5.4)	<0.001 (7.6)	<0.001 (11.9)	0.006 (4.9)
<b>DPIP x Cs</b>	-	0.016	0.002	0.022
<b>DPI x Ct</b>	-	-	-	-
<b>DPIP x DPI</b>	-	-	0.025	-

**Tabela 10. P-valores quando significativos do teste MCP.** Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD.

Para o teste MCP, preferencialmente via M, a **Tabela 10** indica que, no geral, o grupo DPIP é diferente do grupo controle (Cs).

	PCP			
	33 ms		1500 ms	
	ON	OFF	ON	OFF
<b>Controle</b>	19.77 ± 12.33	18.95 ± 10.96	60.93 ± 31.38	57.94 ± 27.64
<b>DP</b>	10.25 ± 5.95	12.51 ± 7.08	27.29 ± 13.87	27.95 ± 12.63
<b>Cs</b>	22.60 ± 12.87	25.40 ± 21.53	69.50 ± 30.90	65.39 ± 26.80
<b>Ct</b>	11.41 ± 5.75	13.20 ± 5.52	38.91 ± 17.14	41.98 ± 19.22
<b>DPIP</b>	10.67 ± 4.74	13.71 ± 6.83	30.32 ± 14.63	29.79 ± 11.57
<b>DPI</b>	9.36 ± 8.23	9.97 ± 7.33	20.90 ± 10.01	24.07 ± 14.57

**Tabela 11. Resultados PCP.** Limiares de sensibilidade ao contraste condições ON e OFF, e flashes de duração de 33 ms e 1500 ms. Os resultados são apresentados em média ± desvio padrão.

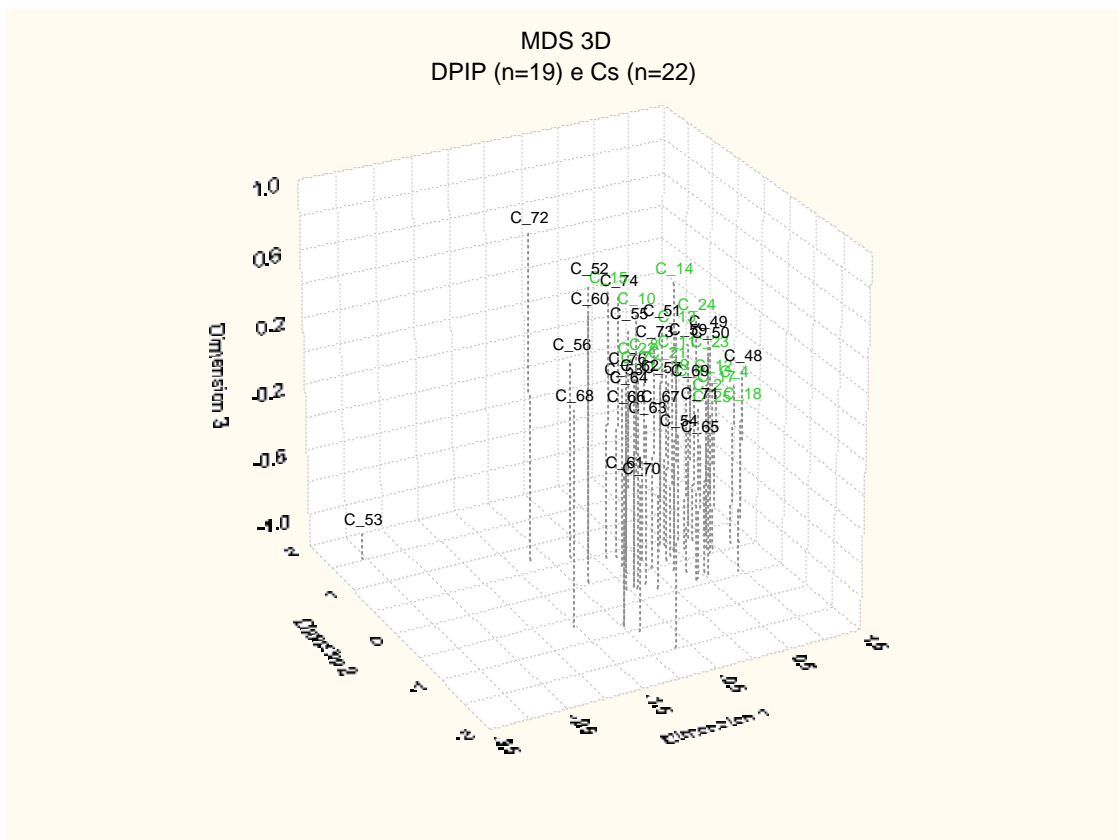
	PCP			
	33 ms		1500 ms	
	ON	OFF	ON	OFF
<b>DP x C</b>	0.026 (3.5)	-	<0.001 (8)	0.002 (6.2)
<b>DPIP x Cs</b>	0.047	-	0.001	0.003
<b>DPI x Ct</b>	-	-	-	-
<b>DPIP x DPI</b>	-	-	-	-

**Tabela 12. P-valores quando significativos do teste PCP.** Teste One-Way ANOVA (p-valor (F)), seguido de teste Post Hoc Tukey HSD.

Para o teste PCP, preferencialmente via P, a **Tabela 12** sugere, novamente, que o grupo DPIP difere do grupo controle (Cs).

Não foi constatada dependência linear com tempo de doença para nenhum dos parâmetros. No caso da idade, foi constatada a dependência com os parâmetros de teste que se diferenciam dos grupos e subgrupos controle. No teste preferencial a via M, essa relação foi encontrada nos subgrupos controle e DPIP e, no teste preferencial a via P, apenas no subgrupo DPIP.

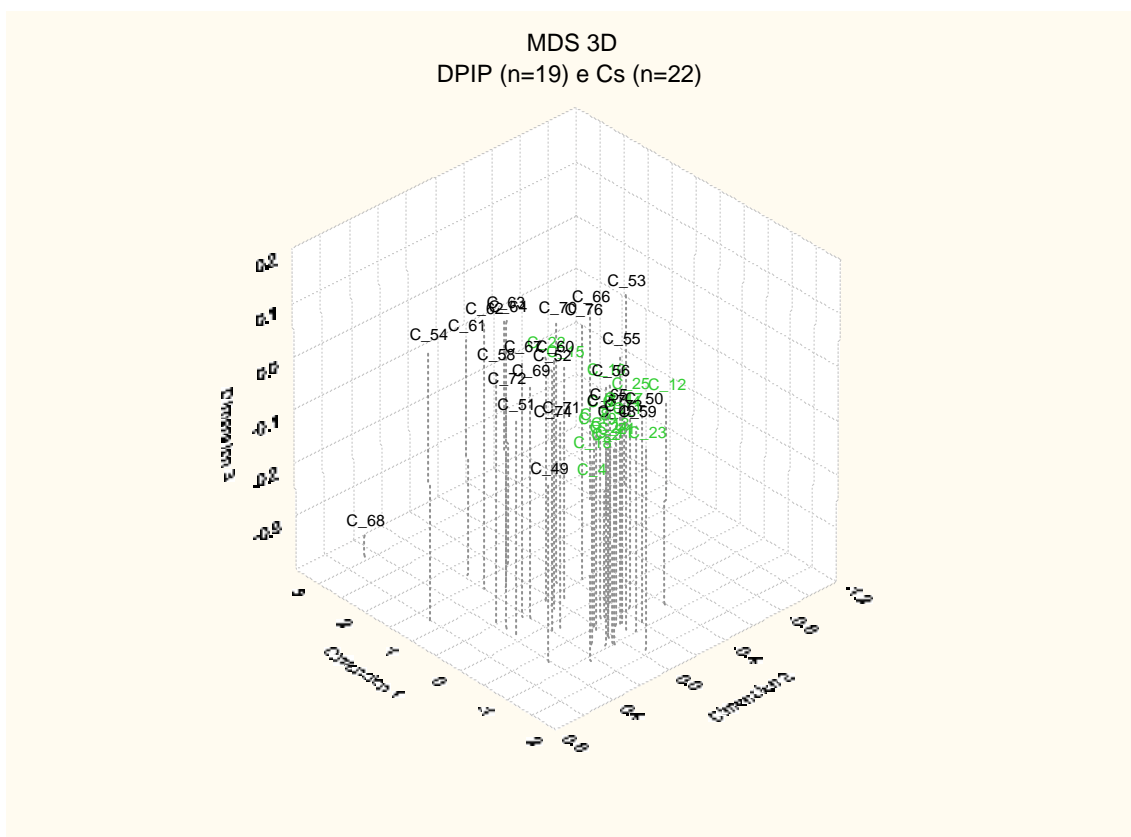
Uma vez que o Teste MCP diferenciou, no geral, o subgrupo experimental DPIP do subgrupo controle Cs, foi feita uma análise com MDS para verificação da relação entre esses sujeitos. Esse resultado pode ser avaliado na **Figura 6** (a seguir):



**Figura 6.** Resultado MDS (teste MCP) entre pacientes do subgrupo DPIP e controles do subgrupo Cs. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, controles Cs, em preto.



Dentre os testes PCP, o mais preferencial a via P é o teste com flash de duração de 1500ms, o qual se apresenta mais diferenciado entre os subgrupos DPIP e Cs. Dessa forma, foi feita uma análise MDS apresentada em 3D para avaliar o desempenho entre os indivíduos desses subgrupos na **Figura 7**:



**Figura 7.** Resultado MDS (teste PCP – 1500ms) entre pacientes do subgrupo DPIP e controles do subgrupo Cs. Legenda= Pacientes em verde indica DPIP e, controles Cs, em preto.

Para avaliar a relação entre o Teste do Pedestal e o Teste do Xadrez, foi aplicada uma análise de agrupamento de Pearson de amalgamação singular, mostrando que não existe similaridade entre os testes (APÊNDICE B).

Análises complementares de ambos os testes (Pedestal e Xadrez) indicam que o desempenho do grupo DP e seus subgrupos (DPIP e DPI) não diferem de seus respectivos controles para os seguintes aspectos: gênero, história de DP na família, tabagismo pregresso, ingestão de água de poço, e presença de alucinação.

Também não foram encontradas dependências lineares entre os resultados dos testes (Pedestal e Xadrez) e as dosagens diárias das medicações administradas para o tratamento da doença – nos pacientes do grupo DP e subgrupos DPIP e DPI.

A identificação de pacientes com desempenho fora da normalidade foi realizada para ambos os testes. No Teste do Pedestal, para os parâmetros de testagem que se mostraram diferentes entre o grupo DP e o grupo controle, a classificação foi eficiente para identificar que 30% a 45% dos pacientes estão fora da normalidade, em especial os pertencentes ao grupo DPI. No Teste do Xadrez, essa classificação não obteve sucesso.

---

## 5. Discussão

O presente estudo demonstra-se inovador na utilização de testes de sensibilidade ao contraste espacial de luminância que ainda não foram utilizados para avaliação da doença de Parkinson, os testes do Pedestal e do Xadrez. Outro aspecto inovador é a avaliação comparativa do desempenho em testes de funções visuais em subgrupos da DP – DPIP e DPI.

Esse trabalho apresenta que, quando o grupo DP é avaliado como um todo, são encontradas diferenças de sensibilidade ao contraste espacial de luminância em comparação com um grupo controle em grande parte dos parâmetros avaliados – o que confirma os achados de trabalhos anteriores e indica que tanto a via M quanto a via P estão comprometidas pela doença (i.e., Hutton et al., 1999; Muller et al., 2002; Pieri et al., 2000; Sener et al., 2001; Silva et al., 2005; Uc et al., 2005). No entanto, dois trabalhos (Haug et al., 1994; Buttner et al., 1996b) sugerem que a função de sensibilidade ao contraste acromática está preservada. Os resultados apresentados aqui estão de acordo com os trabalhos que evidenciaram uma redução de sensibilidade ao contraste de luminância em pacientes com DP.

Os resultados do Teste do Pedestal sugerem diferenciação entre o desempenho dos subgrupos DPIP e DPI. Os resultados do grupo DPIP parecem, em geral, melhores que os dos pacientes do subgrupo DPI. A análise MDS sugere que os pacientes com DPI têm um desempenho pior, embora muito diversificado entre os

---

indivíduos. O desempenho do subgrupo DPIP indica maior homogeneidade. Esses resultados são corroborados pelo fato de que entre os subgrupos de controles, Cs e Ct, não são encontradas diferenças.

O Teste do Xadrez encontrou diferença entre o grupo DP e controle para ambas as vias, M e P. Diferente do Teste do Pedestal, não encontrou diferenças entre o desempenho dos subgrupos experimentais, mas identificou que DPIP se diferencia de seu subgrupo controle. Essa diferença não foi constatada para o DPI, mas cabe ressaltar que a amostra é menor, e deve-se considerar que o aumento desse número pode modificar essa análise. A verificação das médias dos resultados desse subgrupo (DPI) com o controle (Ct) demonstra que os resultados desses pacientes estão sempre piores que seus controles.

O estudo de uma possível seletividade da doença para as vias visuais M e P é um dos aspectos avaliados: o Teste do Pedestal detecta uma redução das funções da via M e demonstra que a via P está mais preservada; o Teste do Xadrez indica que ambas as vias estão prejudicadas de forma assimétrica, sendo a via P a mais prejudicada. Essa observação pode ser feita devido ao fato de que o subteste com flash de duração de 1500ms é mais seletivo a via P que o de 33ms e, vice-versa para a via M. Dessa forma, o estudo aqui apresentado sugere que, embora ambas as vias estejam comprometidas, a via P apresenta maior diferença em relação ao grupo controle. Hutton et al. (1993) mostraram alterações para a sensibilidade ao contraste espacial de luminância somente nas baixas frequências. Este resultado aponta para uma possível seletividade de redução das funções na via M. No entanto, Hutton et al. (1999), Pieri et al. (2000) e, Langhienrich et al. (2000) encontraram redução para

---

freqüências médias-altas e altas sugerindo, portanto, que a via P está mais comprometida que a via M.

O comprometimento da via P é também demonstrado pela avaliação da visão de cores, cujo processamento depende das vias P e K (koniocelular). A utilização do Cambridge Colour Test (CCT) permite uma medida mais confiável que outros testes de visão de cores (Ventura et al., 2005, 2007; Costa et al., 2006). Com essa ferramenta, foram encontradas perdas seletivas para o eixo verde-vermelho (via P) em pacientes com DP (Silva et al., 2005). Esse achado foi confirmado com os pacientes do presente estudo em trabalho realizado, em paralelo, onde 27/28 pacientes DP tiveram seus limiares discriminativos com perdas no verde-vermelho (protan e deután) e, preservação dos limiares tritan.

A relação inversa entre funções visuais e o tempo de doença vem sendo estudada por alguns grupos (i.e., Buttner et al., 1994b; Diederich et al., 2002; Muller et al., 1997; Price et al., 1992; Worringham et al., 2006). Em ambos os testes apresentados aqui, não foi encontrada nenhuma relação entre o tempo de doença e o desempenho dos pacientes com DP.

Outra questão controversa na literatura está na relação da medicação com a discriminação de cores e sensibilidade ao contraste, entre outras. Alguns trabalhos indicam correlação positiva da medicação para o tratamento da DP com funções visuais (i.e., Barbato et al., 1994; Hutton et al., 1993; Jones et al. 1992; Peppe et al., 1992) e outros – em menor número – indicam uma redução (i.e., Hutton et al., 1999). Os estudos (Buttner et al., 1995a, 1995b) que verificam a relação de visão de cores com a droga amantadina sugerem que essas funções não sejam afetadas pelo

---

uso dessa droga. O presente trabalho não encontrou nenhuma relação entre as drogas (l-dopa ou outras) e o desempenho em ambos os testes.

Esse estudo confirma os achados de redução na sensibilidade ao contraste espacial de luminância em pacientes com DP, e sugere perdas de forma assimétrica nas funções das vias M e P do processamento paralelo na visão. Esses achados também indicam que essas funções visuais podem ser afetadas de diferentes formas em subgrupos distintos da DP. Estudos futuros são necessários para a melhor compreensão da relação entre a DP e o sistema visual.

---

## 6. Conclusão

De acordo com os objetivos delimitados para este estudo, as conclusões obtidas foram:

1. O desempenho do grupo de pacientes com doença de Parkinson idiopática difere do desempenho do grupo controle em ambos os testes, evidenciando comprometimento dos pacientes DP nas respostas a estímulos que ativam preferencialmente a via M, e, apenas no Teste de Xadrez, também nas respostas a estímulos preferenciais à via P.
  2. O subgrupo de pacientes com doença de Parkinson de início precoce (DPIP) difere – no geral – do subgrupo controle para os estímulos preferenciais as vias M e P do Teste do Xadrez. O subgrupo de pacientes com doença de Parkinson de início depois dos 45 e antes dos 65 anos de idade (DPI) não difere do subgrupo controle em nenhum dos testes.
-

## Referências

- Abeliovich, A., & Hammond, R. (2007). Midbrain dopamine neuron differentiation: factors and fates. *Developmental Biology*, 304, 447-454.
- Allison, J. D., Melzer, P., Ding, Y., et al. (2000). Differential contributions of magnocellular and parvocellular pathways to the contrast response of neurons in bushy primary visual cortex (V1). *Visual Neuroscience*, 17, 71-76.
- Amick, M. M., Grace, J., & Ott, B. R. (1996). Visual and cognitive predictors of driving safety in Parkinson's disease patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 957-967.
- Andrade, L. A. F. (1996). Considerações a respeito da doença de Parkinson de início precoce – Revisão Crítica da Literatura. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 54(4), 691-704.
- Arakawa, K., Tobimatsu, S., Kato, M., et al. (1999). Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease: an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1048-1057.
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M.G., et al. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 60, 197-203.
- Azzopardi, P., Jones, K. E., & Cowey, A. (1999). Uneven mapping of magnocellular and parvocellular projections from the lateral geniculate nucleus to the striate cortex in the macaque monkey. *Vision Research*, 39, 2179-2189.
- Barbato, L., Rinalduzzi, S., Laurenti, M., et al. (1994). Color vpes in Parkinsons-disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92(2), 169-172.
- Barbosa, M. T.; Caramelli, P., Maia, D. P., et al. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders*, 21(6), 800 - 808.
- Barlow, B.K., Cory-Slechta, D.A., Richfield, E.L., et al. (2007). The gestational environment and Parkinson's disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reproductive Toxicology*, 23, 457-470.
- Baker, M. G., & Graham, L. (2004). The Journey: Parkinson's Disease. Clinical review. *British Medical Journal*, 329, 611-614.
- Becker, G., Muller, A., Braune, S., et al (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 249 (3), 40-48.
- Becker, G. (2003). Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Nervenarzt*, 74, S7-S11.
- Benoff, K., Fitzgerald, K., Zemon, V., et al. (2001). Magnocellular ON-pathway deficits in Duchenne muscular dystrophy: a visual evoked potential study. *Investigative Ophthalmology & Vision Sciences*, 42, S787.
-



- Bevan, M. (2004). James Parkinson. (1755-1824). In *Oxford Dictionary of National Biography On-line*.
- Bertucci-Filho, D. C. (2006). *Estudo das características clínicas de pacientes com doença de parkinson de início precoce e depressão*. Dissertação de mestrado, Medicina Interna, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- Bertler, Å., & Rosengren, E. (1959). Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia*, 15, 10-11.
- Biousse, V., Skibell, B. C., Wats, R. L., et al. (2004) Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, 62 (2), 177-180.
- Birkmayer, W., & Hornykiewicz, O. (1961). *The effect of 3,4-dihydroxyphenylaline (=DOPA) on Parkinsonian akinesia*. (In German) *Wien.Klin.Wochenschr*, 73, 787-788. Republicado na *Parkinsonism and Related Disorders*, 1998, 4, 59-60.
- Bloem, B. R., Van Dijk, J. G., Beckley, D. J., et al. (1992). Altered postural reflexes in Parkinson's diseases: a reverse hypothesis. *Medical Hypothesis*, 39(3), 243-247.
- Bodis-Wollner, I. (1990a). The visual system in Parkinson's disease. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 67, 297-316.
- Bodis-Wollner, I. (1990b). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends of Neurosciences*, 13(7), 296-302.
- Bodis-Wollner, I., & Jo, M. Y. (2006). Getting around and communicating with the environment: visual cognition and language in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 70, 333-338.
- Boycott, B. B., & Wassle, H. (1991). Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *The European Journal of Neuroscience*, 3, 1069-1088.
- Brandies, R., & Yehuda, S. (2007). The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev*. Oct 10 [Epub ahead of print].
- Burke, W., Dreher, B., & Wang, C. (1998) Selective block of conduction in Y optic nerve fibres: significance for the concept of parallel processing. *The European Journal of Neuroscience*, 10 (1), 8-19.
- Butterfield, P. G., Valanis, B. G., Spencer, P. S., et al. (1993). Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 1150-1158.
- Buttner, T., Kuhn, W., & Klotz, P. (1993). Disturbance of color perception in Parkinson's-disease. *Journal of Neural Transmission-Parkinson's disease and dementia section*, 6(1), 11-15.
- Buttner, T., Kuhn, W., Patzold, T., et al. (1994a). L-Dopa improves colour vision in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section*, 7(1), 13-19.
- Buttner, T., Patzold, T., Kuhn, W., et al. (1994b). Impaired color discrimination in Parkinson's-disease. *Neuro-Ophthalmology*, 14(2), 91-95.
- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., et al. (1995a). Distorted color discrimination in 'de-novo' Parkinsonians-patients. *Neurology*, 45(2), 386-387.
-

- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., et al. (1995b). Color vision in Parkinson's disease: missing influence of amantadine sulphate. *Clinical Neuropharmacology*, *18*(5), 458-463.
- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., et al. (1995c). Pharmacological effects of dopaminergics and amantadine on color discrimination in Parkinsons-disease. *Neuro-Ophthalmology*, *15*(3), 135-141.
- Buttner, T., Kuhn, W., & Przuntek, H. (1995d). Alterations in chromatic contour perception in 'de-novo' Parkinsonian-patients. *European Neurology*, *35*(4), 226-229.
- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., et al. (1996a). Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Evoked Potentials -Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *100*(5), 443-447.
- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., et al. (1996b). Visual hallucinosis: the major clinical determinant of distorted chromatic contour perception in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *103*(10), 1195-1204.
- Buttner, T., Muller, T., & Kuhn, W. (2000). Effects of apomorphine on visual functions in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *107* (1), 87-94.
- Bussab, W. O., & Morettin, P. A. (2004). *Estatística Básica*. (5a ed.). São Paulo: Saraiva.
- Carod-Artal, F.J., Vargas, A.P., & Martinez-Martin, P. (2007). Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(10), 1408-1415.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). "3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists". *Nature*, *180*(4596), 1200.
- Casagrande, V. A. & Norton, T. T. (1991). Lateral geniculate nucleus: a review of its physiology and function. In *Vision and Visual Dysfunction, Vol. 4 The Neural Basis of Visual Function*. A. G. Leventhal, J. R. Cronly-Dillon (eds.) (pp. 41-84). Houndmills: MacMillan Pres.
- Casagrande, V. A. (1994). A third parallel visual pathway to primate area VI. *Trends in Neurosciences*, *17*, 305-310.
- Chatterjee, S., & Callaway, E. M. (2002). S Cone Contributions to the Magnocellular Visual Pathway in Macaque Monkey. *Neuron*, *35*, 1135-1146.
- Chatterjee, S., & Callaway, E.M. (2003) Parallel color-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature*, *426* (6967), 668-671.
- Chen, H., O'Reilly, E., McCullough, M.L., et at. (2007). Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, *165*(9), 998-1006.
- Chylack, L. T., Wolfe, J. W., Singer, D. M., et al. (1993). The lens opacities classification system III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Archives of Ophthalmology*, *111*(6), 831-836.
- Corbe, C., Arnaud, F., Brault, Y., et al. (1992). Effect of a Dopaminergic Agonist, Piribedil (Trivastal-50 MG LP) on visual and spatial integration in elderly subjects. *Journal of Neurology*, *239*(1), S22-S27.
- Costa, M. F., & Ventura, D. F. (2005). Contribuição dos sistemas retinianos on e off na sensibilidade ao contraste. In *FeSBE 2005, On-line*.
-

- Costa, M. F., Gualtieri, M., Oliveira, A. G. F., et al. (2006). Análise da sensibilidade ao contraste mediada pelos subsistemas on e off das vias visuais magnocelular e parvocelular em portadores assintomáticos de neuropatia óptica hereditária de Leber – 11778 LHON. In *FeSBE 2006*, On-line.
- Costa, M. F., Ventura, D. F., Perazzolo, F., et al. (2006). Absence of binocular summation, eye dominance and learning effects in color discrimination. *Visual Neuroscience*, 23(3-4), 461-469.
- Costa Neto, P. L. O. (1982). *Estatística*. São Paulo: Editora Edgar Blücher Ltda.
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer. I. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England Journal of Medicine*, 276, 374-379.
- Crevits, L. (2003). Abnormal psychophysical visual perception in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, 103(2), 83-87.
- Crook, J. M., Lange-Malecki, B., Lee, B. B., et al. (1988). Visual resolution of macaque retinal ganglion cells. *Journal of Physiology*, 396, 205-224.
- Croner, L. J., & Kaplan, E. (1995). Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vision Research*, 35, 7-24.
- Dacey, D. M. (1996). Circuitry for color coding in the primate retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 583-588.
- Dacey, D. M. (2000). Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 743-775.
- Dacey, D. M., & Lee, B. B. (1994). The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature*, 367, 731-735.
- Dantzig, P. I. (2006). Parkinson's disease, macular degeneration and cutaneous signs of mercury toxicity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(7), 656.
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45(10), 1285-1296.
- De Lau, L. M. L., Bornebroek, L. M., Witteman, J. C. M., et al. (2005). Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease The Rotterdam Study. *Neurology*, 64, 2040-2045.
- Delalande, I., Hache, J. C., Forzy, G., et al. (1998). Do visual-evoked potentials and spatiotemporal contrast sensitivity help to distinguish idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Movement Disorders*, 13(3), 446-452.
- Deng, H., Le, W., & Jankovic, J. (2007). Genetics of essential tremor. *Brain*, 130, 1456-1464.
- de Monasterio, F. M., & Gouras, P. (1975). Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology*, 251, 167-195.
- Derrington, A. M., & Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *Journal of Physiology*, 357, 219-240.
-

- De Valois, R. L., & Cottaris, N. P. (1998). Inputs to directionally selective simple cells in macaque striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America A.*, *95*, 14488–14493.
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., Raman, R., et al. (1998). Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, *21*(5), 289-295.
- Diederich, N. J., Pieri, V., & Goetz, C. G. (2000). Visual hallucinations in patients with PD and the Charles-Bonnet-syndrome - a phenomenological and pathogenetic confrontation. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, *68*(3), 129-136.
- Diederich, N.J., Raman, R., Leurgans, S., et al. (2002). Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *59*(8), 1249-1252.
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2005). Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: Focused review and a new integrative model. *Movement Disorders*, *20*(2), 130-140.
- Donnelly F. (2007). <http://www.zyworld.com/albionmagazineonline/parkinson.htm>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., et al. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, *68*, 384-386.
- Dreher, B., Wang, C., & Burke, W. (1996). Limits of parallel processing: excitatory convergence of different information channels on single neurons in striate and extrastriate visual cortices. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *23*(10-11), 913-925.
- Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). *Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases.* (In German) *Klin.Wochenschr.*, *38*, 1236-1239 (Republicado em inglês (1998) *Parkinsonism and Related Disorders*, *4*, 53-57).
- Ebersbach, G., Trottenberg, T., Hattig, H., et al, (1996). Directional bias of initials visual exploration. A symptom of neglect in Parkinson's disease. *Brain*, *119*(Pt 1), 79-87.
- Elbaz, A. (2007). Parkinson's disease and rural environment. *La Reveue du Praticien*, *57*(11), 37-39.
- Elbaz, A., & Tranchant, C. (2007). Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Science*, *262*(1-2), 37-44.
- Enroth-Cugell, C., & Robson, J. (1966). The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology*, *187*, 517-552.
- Feitosa-Santana, C. (2005). *Reconstrução do espaço de cores de pacientes com discromatopsia adquirida: diabéticos tipo 2 e intoxicados por vapor de mercúrio.* Dissertação de Mestrado, Neurociências e Comportamento, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Feitosa-Santana, C., Oiwa, N. N., Paramei, G. V., et al. (2006). Color space distrtions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Visual Neuroscience*, *23*(3-4), 663-668.
- Feitosa-Santana, C., Silveira, L. C. L., & Ventura, D. F. (orgs.). (2007). *Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão.* São Paulo: IP-USP (NeC).
-

- Flowers, K. A., & Robertson, C. (1995). Perceptual abnormalities in Parkinson's disease-top-down or bottom-up processes. *Perception*, 24(10), 1201-1221.
- Gasser, T. (2005). Genetics of Parkinson's disease. *Current Opinion of Neurology*, 18, 363-369.
- Geldmacher, D. S. (2003). Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. *Frontiers in Bioscience*, 8, e428-e436.
- Glover, S. (2004). Separate visual representations in the planning and control of action. *Behavioral and Brain Sciences*, 27, 3-78.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, 15(1), 20-25.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1995). *Sight Unseen*. New York: Oxford.
- Gouras, P. (1968). Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology*, 199(3), 533-547.
- Gualtieri, M., Bandeira, M., Reis, D., et al. (2006). Desenvolvimento e aplicação de programa para avaliação psicofísica de processamentos magno e parvocelulares. In *FeSBE 2006*, On-line.
- Gualtieri, M., Bandeira, M., Costa, M. F. et al. (2007). Sensibilidade ao contraste acromático segregado em componentes parvo e magnocelulares: dados de um grupo de portadores de neuropatia óptica hereditária de Leber – LHON. In *FeSBE*, On-line.
- Hardy, J., Cai, H., Cookson, M.R., et al. (2006). Genetics of Parkinson's disease and Parkinsonism. *Annals of Neurology*, 60(4), 389-398.
- Harris, J. (1998). Vision in Parkinson's disease: what are the deficits and what are their origins? *Neuro-Ophthalmology*, 19 (3),113-135.
- Haug, B. A, Trenkwalder, C., Arden, G. B., et al. (1994). Visual thresholds to low contrast pattern displacement, color contrast and luminance contrast stimuli in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 9(5), 563-570.
- Haug, B. A., Kolle, R. U., Trenkwalder, C., et al. (1995). Predominant affection of the blue cone pathway in Parkinson's disease. *Brain*, 118(Pt 3), 771-778.
- Haug, B. A., Hermsteiner, E. M., Bandelow, B., et al. (1997). Parallel increase of heterochromatic increment threshold and postadaptation thresholds in Parkinson's disease in neuroleptic treatment. *Vision Research*, 37(24), 3535-3547.
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., et al. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 78(8), 819-824.
- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal of Neural Transmission Supplement*; 70, 9-15.
- Hornykiewicz, O. (2007). Dopamine, Levedopa and Parkinson's disease. *ACNR*, 6(6), 14.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., et al. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184.
-

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., et al. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *50*, 140-148.
- Hu, G., Jousilahti, P., Nissinen, A., et al. (2006). Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, *67*(11), 1955-1959.
- Hunt, L. A., Sadun, A. A., & Bassi, C. J. (1995). Review of the visual system in Parkinson's disease. *Optometry and Vision Science*, *72*(2), 92-99.
- Hutton, J. T., Morris, J. L., Elias, J. W., et al. (1991). Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology*, *41*(8), 1200-1202.
- Hutton, J. T., Morris, J. L., & Elias, J. W. (1993). Levedopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's-disease. *Archives of Neurology*, *50*(7), 721-724.
- Hutton, J. T., Morris, J. L., & Elias, J. W. (1999). Visual contrast sensitivity in Parkinson's disease is worsened with cabergoline treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, *5*(3), 87-91.
- IngsterMoati, I., Lecoq, P., Albuissou, E., et al. (1996). Static contrast sensitivity in idiopathic Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, *152*(12), 738-743.
- Jackson, G. R., & Owsley, C. (2003). Visual dysfunction, neurodegenerative diseases, and aging. *Neurologic Clinics*, *21*(3), 709.
- Jankovik, J. (2000). Parkinson's disease therapy: Tailoring choices for early and late disease, young and old patients. *Clinical Neuropharmacology*, *23*(5), 252-261.
- Jankovik, J. (2005). Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology*, *64*, 2021-2028.
- Jankovik, J. (2008). Parkinson's disease and movement disorders: moving forward. *The Lancet Neurology*, *7*, 9-11.
- Johnson, R. A., & Wichern, D. W. (1982). *Applied Multivariate Statistical Analysis*. (5<sup>th</sup> ed.). New Jersey: Prentice Hall.
- Johnson, A. M., Almeida, Q. J., Stough, C., et al. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, *42*(5), 577-583.
- Jones, R. D., & Donaldson, I. M. (1992). Fractionation of visuoperceptual dysfunction in Parkinson's-disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *131*(1), 43-50.
- Jones, R. D., Donaldson, I. M., & Timmigs, P. L., (1992). Impairment of high-contrast visual-acuity in Parkinsons-disease. *Movement Disorders*, *7*(3), 232-238.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkey. *Journal of Physiology*, *330*, 125-143.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America A.*, *83*(8), 2755-2757.
- Kremers, J., Lee, B. B., & Kaiser, P. K. (1992). Sensitivity of macaque retinal ganglion cells and human observers to combined luminance and chromatic temporal modulation. *Journal of Optical Society of America*, *9*, 1477-1485.
-

- Kremers, J., Lee, B. B., Pokorny, J., et al. (1993). Responses of macaque ganglion cells and human observers to compound periodic waveforms. *Vision Research*, *33*, 1997-2011.
- Kremers, J., & Weiss, S. (1997). Receptive field dimensions of lateral geniculate cells in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Vision Research*, *37*, 2171-2181.
- Kandinov, B., Giladi, N., & Korczyn, A. D. (2007). The effect of cigarette smoking, tea, and coffee consumption on the progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *13*(4), 243-245.
- Lachica, E. A., Beck, P. D., & Casagrande, V. A. (1992). Parallel pathways in macaque monkey striate cortex: anatomically defined columns in layer III. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*, 3566-3570.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998a). Parkinson's disease. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, *339*(15), 1044-1053.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998b). Parkinson's disease. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, *339* (16), 1130-1143.
- Langheinrich, T., van Elst, L. T., Lagrese, W. A., et al. (2000). Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical Neurophysiology*, *111*(1), 66-74.
- Lee, B. B., Martin, P. R., & Valberg, A. (1988). The physiological basis of heterochromatic flicker photometry demonstrated in the ganglion cells of the macaque retina. *Journal of Physiology*, *404*, 323-347.
- Lee, B. B., Martin, P. R., & Valberg, A. (1989a). Sensitivity of macaque retinal ganglion cells to chromatic and luminance flicker. *Journal of Physiology*, *414*, 223-243.
- Lee, B. B., Martin, P. R. & Valberg, A. (1989b). Amplitude and phase of responses of macaque retinal ganglion cells to flickering stimuli. *Journal of Physiology*, *414*, 245-263.
- Lee, B. B., Martin, P. R., & Valberg, A. (1989c). Nonlinear summation of M- and L-cone inputs to phasic retinal ganglion cells of the macaque. *Journal of Neuroscience*, *9*, 1433-1442.
- Lee, B. B., Pokorny, J., Smith, V. C., et al. (1990). Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. *Journal of Optical Society of America*, *7*, 2223-2236.
- Lee, B. B. (1991). On the relation between cellular sensitivity and psychophysical detection. In A. Valberg & B. B. Lee (eds), *From pigment to perception* (pp. 105-115). New York: Plenum.
- Lee, B. B., Wehrhahn, C., Westheimer, G., et al. (1993). Macaque ganglion cell responses to stimuli that elicit hyperacuity in man: detection of small displacements. *Journal of Neuroscience*, *13*, 1001-1009.
- Lee, B. B., Pokorny, J., Smith, V. C., et al. (1994). Responses to pulses and sinusoids in macaque ganglion cells. *Vision Research*, *34*, 3081-3096.
- Lee, B. B., Wehrhahn, C. Westheimer, G., et al. (1995). The spatial precision of macaque ganglion cell responses in relation to vernier acuity of human observers. *Vision Research*, *35*, 2743-2758.
-

- Lee, B. B., Silveira, L. C. L., Yamada, E. S., et al. (1996). Parallel pathways in the retina of Old and New World primates. *Revista Brasileira de Biologia*, 56(1), 323-338.
- Lee, B. B., Kremers, J., & Yeth, T. (1997). Receptive field structure of primate retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience*, 15, 161-175 .
- Leonards, U., & Singer, W. (1995). Magno- and parvocellular processing streams support different segmentation mechanisms. *Perception*, 24(Suppl.), 132.
- Leonards, U., & Singer, W. (1998). Two Segmentation Mechanisms with Differential Sensitivity for Colour and Luminance Contrast *Vision Research*, 38(1), 101-109.
- LeWitt, P. A., Boroojerdi, B., MacMahon, D., et al. (2007). Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*, 30(5), 256-65.
- Lieb, K., Brucker, S., Bach, M., et al. (1999). Impairment in preattentive visual processing in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 122(2), 303-13.
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., et al. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America A.*, 88(18), 7943-7947.
- Logroscino, G., Sesso, H. D., Paffenbarger Jr, R. S., et al. (2007). Body mass index and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 166(10), 1186-90.
- Lund, J. S. (1988). Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, 11, 53-288.
- Manyam, B. V. (1990). Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Movement Disorder*, 5(1), 47-48.
- Manyam, B. V., & Sánchez-Ramos, J. R. (1999). Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 80, 565-574.
- Martin, P. R. (2004). Colour through the thalamus. *Clinical and Experimental Optometry*, 87(4-5), 249-257.
- Maunsell, J. H., Ghose, G. M., Assad, J. A., et al. (1999). Visual response latencies of magnocellular and parvocellular LGN neurons in macaque monkeys. *Visual Neuroscience*, 16 (1), 1-14.
- McDowell, S. A., & Harris, J. (1997). Irrelevant peripheral visual stimuli impair manual reaction times in Parkinson's disease. *Vision Research*, 37(24), 3549-3558.
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43(5), 583-600.
-



- Mishkin, M., & Ungerleider, L.G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioral Brain Research*, 6 (1), 57-77.
- Morris, A. D. (1989). *James Parkinson: His Life and Times*. Boston: Birkhauser.
- Muller, T., Kuhn, W., Buttner, T., et al. (1997). Distorted colour discrimination in Parkinson's disease is related to severity of the disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(5), 293-296.
- Muller, T., Kuhn, W., Buttner, T. et al. (1998) Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 245(10), 659-664.
- Muller, T., Kuhn, W., Buttner, T., et al. (1999), Colour vision abnormalities and movement time in Parkinson's disease. *The European Journal of Neurology*, 6(6), 711-715.
- Muller, T. (2000). Loss of visual acuity under dopamine substitution therapy. *Neuro-ophthalmology*, 24(1), 273-277.
- Muller, T., Woitalla, D., Peters, S., et al. (2002). Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105, 256-260.
- Muller, T., Meisel, M., Russ, H., et al. (2003). Motor impairment influences Farnsworth-Munsell 100 Hue test error scores in Parkinson's disease patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 213(1-2), 61-65.
- Nealy, T. A., & Maunsell, J. H. R. (1994). Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 14, 2069-2079.
- Newmark, H. L., & Newmark, J. (2007). Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Movement Disorders*, 22(4), 461-468.
- Nightingale, S., Mitchell, K. W., & Howe, J. W. (1986). Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49(11), 1280-1287.
- Olanow, C. W., & Tatton, W.G. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 123-144.
- Papadopoulos, G. C., & Parnavelas, J. G. (1990a). Distribution and synaptic organization of serotonergic and noradrenergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 294(3), 345-55.
- Papadopoulos, G. C., & Parnavelas, J. G. (1990b). Distribution and synaptic organization of dopaminergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 294(3), 356-61.
- Park, M., Ross, G. W., Petrovitch, H., et al. (2005). Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* (64), 1047-1051.
- Parkinson, J. (1817/2002). An Essay on the Shaking Palsy by James Parkinson, Member of the Royal College of Surgeons. Originally published by Sherwood, Neely, and Jones (London). *The Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences* 14(2), 223-236.
-

- Peppe, A., Stanzione, P., & Pierelli, F. (1992). Low contrast stimuli enhance PERG sensitivity to the visual dysfunction in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 453-457.
- Peters, S., Schweibold, G., & Przuntek, H. (2000). Loss of visual acuity under dopamine substitution therapy. *Neuro-Ophthalmology* 24(1), 273-277.
- Perry, V. H., Oehler, R., & Cowey, A. (1984). Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, 12, 1101-1123.
- Pieri, V., Diederich, N. J., Raman, R., et al. (2000). Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 172(1), 7-11.
- Poewe, W. (2006). The natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(7), 2-6.
- Pokorny, J., & Smith, V.C. (1997). Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular pathway contrast gain. *Journal of Optical Society of America*, 14(9), 2477-2486.
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, M., et al. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66 (6), 845-851.
- Price, M. J., Feldman, R. G., Adelberg, D., et al. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 42(4), 887-890.
- Purpura, K., Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1988). Background light and contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America A.*, 85, 534-4537.
- Purpura, K., Kaplan, E., Tranchina, D., et al. (1990). Light adaptation in the primate retina: analysis of changes in gain and dynamics of monkey retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience*, 4, 75-93.
- Rajput, A. H., Rozdilsky, B., & Rajput, A. (1991). Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism — a prospective study. *The Canadian Journal of Neurological Science*, 18(3), 275-278.
- Reader, T. A., & Quesney, L. F. (1986). Dopamine in the visual cortex of the cat. *Experientia*, 42(11-12), 1242-1244.
- Regan, B. C., Reffinn J. P., & Mollon, J. D. (1994) Luminance Noise and the Rapid-Determination of Discrimination Ellipses in Color Deficiency. *Vision Research*, 34, 1279-1299.
- Regan, B. C., Freudenthaler, R., Kolle, R., et al. (1998). Colour discrimination thresholds in Parkinson's disease: results obtained with a rapid computer-controlled colour vision test. *Vision Research*, 38, 3427-3431.
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., et al. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 990-997.
- Rodnitzky, R. L. (1998). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5 (2), 102-106.
- Santamaria, A. B., Cushing, C. A, Antonini, J. M., et al. (2007). State-of-the-science review: does manganese exposure during welding pose a neurological risk? *Journal of toxicology and environmental health Parte B Critical Rewieus*, 10(06), 417-465.
-

- Sener, H. O., Akbostanci, M. C., Yucesan, C., et al. (2001). Visual evoked potentials in Parkinson's disease - correlation with clinical involvement. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103(3), 147-150.
- Sano, I., Gamo, T., Kakimoto, Y., et al. (1959). Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 32, 586-587.
- Sartucci, F., Orlandi, G., Lucetti, C., et al. (2003). Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 20(5), 375-381.
- Sartucci, F., Orlandi, G., Bonuccelli, U., et al. (2006). Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 26(6), 395-401.
- Sartucci, F., & Porciatti, V. (2006). Visual-evoked potentials to onset of chromatic red-green and blue-yellow gratings in Parkinson's disease never treated with L-dopa. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23, 431-435.
- Schrag, A., & Schott, J. M. (2006). Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*, 5(4), 355-363.
- Shapley, R. M., Kaplan, E., & Soodak, R. (1981). Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus. *Nature*, 292, 543-545.
- Silva, M. F., Faria, P., Regateiro, F. S., et al. (2005). Independent patterns of damage within magnoparvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain*, 128, 2260-2271.
- Silveira, L. C. L., & Perry, V. H. (1991). The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. *Neuroscience*, 40, 217-237.
- Silveira, L. C. L., Yamada, E. S., Perry, V. H., et al. (1994). M and P retinal ganglion cells of diurnal and nocturnal New World monkeys. *NeuroReport*, 5, 2077-2081.
- Silveira L. C. L. (1996) Joint entropy loci of M and P cells: a hypothesis for parallel processing in the primate visual system. *Revista Brasileira de Biologia* 56 (1), 345-367.
- Silveira, L. C. L., & De Mello Jr., H. D. (1998). Parallel pathways of the primate vision: sampling of information in the Fourier space by M And P cells. In L. M. Chalupa & B. M. Finlay (org.). *Development and Organization of the Retina: From Molecules to Function* (pp. 173-199). New York, USA: Plenum Press.
- Silveira, L. C. L. (2004). Parallel visual pathways from the retina to the visual cortex - how do they fit? *Behavioral and Brain Sciences*, 27(1), 50-51.
- Silveira, L. C. L., Saito, C. A., De Mello Jr., H. D., et al. (2004a) Information transfer by parallel visual pathways: do different visual pathways minimize joint entropy differently? *Proceedings of the Third Brazilian Symposium on Mathematical and Computational Biology*, 1, 178-207. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais.
- Silveira, L. C. L., Saito, C. A., Lee, B. B., et al. (2004b). Morphology and physiology of primate M and P cells. In A. D. Milner, C. Blakemore & C. A. Heywood (eds). *The Root of Visual Awareness. Progress in Brain Research* 144, 21-46. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science BV.
-

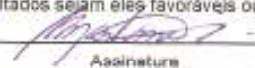
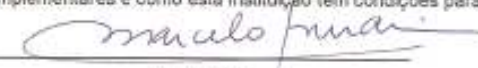
- Silveira, L. C. L., Grünert, U., Kremers, J., et al. (2005). Comparative anatomy and physiology of the primate retina. In J. Kremers (ed). *The Primate Visual System: A Comparative Approach* (pp. 127-160). Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Silveira, L. C. L. (2007). Laboratório de Neurofisiologia 'Eduardo Oswaldo Cruz' (LNEOC) e Laboratório de Neurologia Tropical (LNT). In C. Feitosa-Santana, L. C. L. Silveira & D. F. Ventura (orgs.). *Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão*. (pp. 21-26). São Paulo: IP-USP (NeC).
- Silveira, L. C. L., & de Souza, D. O. (2007). Apresentação. In C. Feitosa-Santana, L. C. L. Silveira & D. F. Ventura (orgs.). *Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão*. (pp. 21-26). São Paulo: IP-USP (NeC).
- Smith, V. C., Lee, B. B., Pokorny, J., et al. (1992). Responses of macaque ganglion cells to the relative phase of heterochromatically modulated lights. *Journal of Physiology*, 458, 191-221.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., et al. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(8), 1047-1057.
- Stern, S., Dulaney, E., Gruber, S. B., et al. (1991). The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Archives of Neurology*, 48(9), 903-907.
- Stefansson, H., Rye, D. B., & Hicks, A. et al. (2007). A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *The New England Journal of Medicine*, 357, 639-647.
- Sulzer, D. (2007). Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neuroscience*, 30, 244-250.
- Tagliati, M., Bodis-Wollner, I., & Yahr, M. D. (1996). The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 100, 1-11.
- Thacker, E. L., O'Reilly, E. J., Weisskopf, M. G, et al. (2007). Temporal relation between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 68(10), 764-768.
- Ueki, A., & Otsuka, M. (2004). Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *Journal of Neurology*, 251(7), 18-23.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S., W., et al. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65 (12), 1907-0913.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In: *Analysis of visual behavior*. D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J. Mansfield (eds.) (pp. 549-586). Cambridge (MA): MIT Press.
- Valberg, A., Lee, B. B., Kaiser, P. K. at al. (1992). Responses of macaque ganglion cells to movement of chromatic borders. *Journal of Physiology*, 458, 579-602.
- Vanni, S., Henriksson, L., Viikari, M., et al. (2006). Retinotopic distribution of chromatic responses in human primary visual cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 24, 1821-1831.
- van Elst, L. T., Greenlee, M. W., Foley, J. M., et al. (1997). Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain*, 120, 2219-2228.
-

- Vendette, M., Gagnon, J. F., Decary, A., et al. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *69*, 1843-1849.
- Ventura, D. F., Simões, A. L., Pereira, L. H. M. C., et al. (2005). Color vision and contrast sensitivity losses of mercury contaminated industry workers in Brazil. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *19*(3), 523-529, 2005.
- Ventura, D. F., Gualtieri, M., Oliveira, A. G. F., et al. (2007). Male prevalence for color vision defects in Leber's hereditary optic neuropathy asymptomatic carriers of the 11778/ND4 mutation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*(5): 2362-2370.
- Ventura, D. F. (2007). Laboratório da Visão. In: C. Feitosa-Santana, L. C. L. Silveira & D. F. Ventura (orgs.). *Cadernos da Primeira Oficina de Estudos da Visão* (pp. 27-32). São Paulo: IP-USP (NeC).
- Vineyard, B. D., Knowles, W. S., Sabacky, M. J., et al. (1977). Asymmetric Hydrogenation. Rhodium Chiral Bisphosphine Catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, *99*, 5946-5952.
- Yoshioka, T., Levitt, J. B., & Lund, J. S. (1994). Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. *Visual Neuroscience*, *11*, 476-489.
- Yucel, Y. H., Zhang, Q., Robert, N., et al. (2003). Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, *22*, 465-481.
- Watanabe, M., & Rodieck, R. W. (1989). parasol and midget ganglion cells. *The Journal of Comparative Neurology*, *289*, 434-454.
- Watts, R. L., Jankovic, J., Waters, C., et al. (2007). Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*, *68*, 272-276.
- Weisskopf, M. G., Grodstein, F., & Ascherio, A. (2007). Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(5), 660-665.
- WHO/OMS. (1998). Parkinson's Disease – A Unique Survey Launched. Press Release WHO/71. 14 October 1998.
- Worringham, C. J., Wood, J. M., Kerr, G. K., et al. (2006). Predictors of driving assessment outcome in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *21*, 230-235.
- Witkovsky, P. (2004 ). Dopamine and retinal function. *Ophthalmologica*, *108*(1), 17-40.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H (1966). Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, *29*, 1115-1156.
-

## **ANEXO A**



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 80922	
Projeto de Pesquisa Projeto A. Avaliação do sistema visual de pacientes com doença de Parkinson através de métodos psicofísicos e ressonância magnética funcional.					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.			Grupo Grupo III	Nível	
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos Parkinson, Visão, Psicofísica, fMRI, Conectividade Cerebral					
<b>Sujeitos na Pesquisa</b>					
Nº de Sujeitos no Centro 60	Total Brasil 60	Nº de Sujeitos Total 60	Grupos Especiais		
Placebo NÃO	HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
<b>Pesquisador Responsável</b>					
Pesquisador Responsável claudia feitosa santana		CPF 120.338.928-08	Identidade 161298205		
Área de Especialização gerenciamento		Maior Titulação especialização	Nacionalidade brasileira		
Endereço avenida melo Moraes, 1721 bloco A sala D9		Bairro cidade universitaria	Cidade sao paulo - SP		
Código Postal 05508-900	Telefone 30914283 / 38731614	Fax 38731614	Email cacausantana@uof.com.br		
<b>Termo de Compromisso</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <u>08/12/2025</u>  Assinatura					
<b>Instituição Onde Será Realizado</b>					
Nome Hospital Israelita Albert Einstein		CNPJ 60.765.823/0001-30	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Orgão Departamento de Imagem		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Av Albert Einstein, 627		Bairro Morumbi	Cidade São Paulo - SP		
Código Postal 05651901	Telefone (11) 3747-1233	Fax	Email iep@einstein.br		
<b>Termo de Compromisso</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: <u>Dr. Marcelo B. G. Funari</u> Data: <u>11/02/2025</u> <u>Coordenador UG-Imagem</u>  Assinatura					
<b>Vinculada</b>					
Nome Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP		CNPJ 63.025.530/0001-04			
Endereço Rua Cuiabá nº 601		Bairro Sumarezinho	Cidade Ribeirão Preto - SP		
Código Postal 14055370	Telefone 16 36332331	Fax 16 36332331	Email vmartins@fmp.usp.br		
<b>Patrocinadora</b>					
Nome Hospital Israelita Albert Einstein		CNPJ 60.765.823/0001-30			
Endereço Av Albert Einstein, 627		Bairro Morumbi	Cidade São Paulo - SP		
Código Postal 05651901	Telefone (11) 3747-1233	Fax	Email iep@einstein.br		
Responsável Carlos Alberto Moreira Filho		Cargo / Função Diretor Superintendente			

## **ANEXO B**





UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE PSICOLOGIA


Av. Prof. Mello Moraes, 1721  
Cx. Postal 66.261 - CEP 05508-900  
São Paulo - SP - Brasil

São Paulo, 08 de dezembro de 2005.

Senhora Professora,

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH-IP) , em reunião de 05/12/05, aprovou o projeto intitulado "Avaliação do sistema visual de pacientes com doença de Parkinson através de métodos psicofísicos e ressonância magnética funcional", a ser desenvolvido pela doutoranda Cláudia Feitosa Santana, sob a orientação de V. Sa. na área de concentração "Neurociências e Comportamento" do Instituto de Psicologia da USP.

Atenciosamente,

  
Edely Tereza Murda  
Secretaria do CEPH-IP

Ilma. Sra.  
Profa. Titular Dora Selma Fix Ventura  
Programa de Pós-Graduação em Psicologia  
Área de Concentração "Neurociências e Comportamento"  
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

## **ANEXO C**



**ALBERT EINSTEIN**  
INSTITUTO ISRAELITA DE  
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 19 de dezembro de 2005

**Ref. CEP/EINSTEIN Nº 05/368**

**CAAE 0155.0.028.175-05**

**Título:** Projeto A. Avaliação do sistema visual de pacientes com doença de Parkinson através de métodos psicofísicos e ressonância magnética funcional.

**Pesquisador Responsável:** Cláudia Feltosa Santana

Ilma. Sra.

Cláudia Feltosa Santana

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).
- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.



**ALBERT EINSTEIN**  
INSTITUTO ISRAELITA DE  
ENSINO E PESQUISA

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97. item III.2.e).
- Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 19 de junho de 2006.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Pignus**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
do Hospital Israelita Albert Einstein

## **ANEXO D**

# UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

---

## **I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD**

### **1. Intellectual Impairment**

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems.

Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

### **2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)**

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florrid psychosis. Not able to care for self.

### **3. Depression**

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

### **4. Motivation/Initiative**

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

---

## **II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")**

### **5. Speech**

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

### **6. Salivation**

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

### **7. Swallowing**

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

### **8. Handwriting**

0 = Normal.

1 = Slightly slow or small.

2 = Moderately slow or small; all words are legible.

3 = Severely affected; not all words are legible.

4 = The majority of words are not legible.

### **9. Cutting food and handling utensils**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.

3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.

4 = Needs to be fed.

**10. Dressing**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 = Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 = Helpless.

**11. Hygiene**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 = Foley catheter or other mechanical aids.

**12. Turning in bed and adjusting bed clothes**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 = Helpless.

**13. Falling (unrelated to freezing)**

- 0 = None.
- 1 = Rare falling.
- 2 = Occasionally falls, less than once per day.
- 3 = Falls an average of once daily.
- 4 = Falls more than once daily.

**14. Freezing when walking**

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

**15. Walking**

- 0 = Normal.
- 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

**16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)**

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Moderate; bothersome to patient.
- 3 = Severe; interferes with many activities.
- 4 = Marked; interferes with most activities.

**17. Sensory complaints related to parkinsonism**

- 0 = None.
- 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
- 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
- 3 = Frequent painful sensations.
- 4 = Excruciating pain.

---

**III. MOTOR EXAMINATION****18. Speech**

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

**19. Facial Expression**

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

**20. Tremor at rest** (head, upper and lower extremities)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.

3 = Moderate in amplitude and present most of the time.

4 = Marked in amplitude and present most of the time.

**21. Action or Postural Tremor of hands**

0 = Absent.

1 = Slight; present with action.

2 = Moderate in amplitude, present with action.

3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.

4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

**22. Rigidity** (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

0 = Absent.

1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.

2 = Mild to moderate.

3 = Marked, but full range of motion easily achieved.

4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

**23. Finger Taps** (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**24. Hand Movements** (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**25. Rapid Alternating Movements of Hands** (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**26. Leg Agility** (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**27. Arising from Chair** (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

**28. Posture**

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

**29. Gait**

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.



**30. Postural Stability** (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

**31. Body Bradykinesia and Hypokinesia** (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

---

#### **IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)**

##### **A. DYSKINESIAS**

**32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?** (Historical information.)

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**33. Disability: How disabling are the dyskinesias?** (Historical information; may be modified by office examination.)

0 = Not disabling.

1 = Mildly disabling.

2 = Moderately disabling.

3 = Severely disabling.

4 = Completely disabled.

**34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?**

0 = No painful dyskinesias.

1 = Slight.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Marked.

**35. Presence of Early Morning Dystonia** (Historical information.)

0 = No

1 = Yes

##### **B. CLINICAL FLUCTUATIONS**

**36. Are "off" periods predictable?**

0 = No

1 = Yes

**37. Are "off" periods unpredictable?**

0 = No

1 = Yes

**38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?**

0 = No

1 = Yes

**39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?**

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

##### **C. OTHER COMPLICATIONS**

**40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?**

0 = No

1 = Yes

**41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?**

0 = No  
1 = Yes

**42. Does the patient have symptomatic orthostasis?**

( Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

0 = No  
1 = Yes

---

**V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING**

STAGE 0 = No signs of disease.  
STAGE 1 = Unilateral disease.  
STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.  
STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.  
STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.  
STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.  
STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.  
STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

---

**VI. SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE**

100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.  
90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.  
80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.  
70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.  
60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.  
50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.  
40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.  
30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.  
20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.  
10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.  
0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

## APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação do sistema visual de pacientes com doença de Parkinson através de métodos psicofísicos e ressonância magnética funcional – v 2.0 de 08/07/2007

Esta pesquisa visa estudar os sistemas sensoriais e a linguagem. O principal benefício desta pesquisa é comparar pessoas com doença de Parkinson e pessoas normais.

Você responderá a alguns questionários e fará alguns exames. Parte destes exames será realizada na Ressonância Magnética Funcional do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e, poderá ser realizada outra parte no Laboratório de Psicofísica Visual Clínica do IP/USP. Nestes exames, imagens serão apresentadas por monitores de computador e você receberá instruções de como fazer diferentes testes que envolvem linguagem, visão ou os dois. Dependendo do teste, poderá ser utilizado um tampão adesivo, anti-alérgico, para testar cada olho separadamente (um de cada vez). A avaliação tem duração variada, de 1 a 4 horas, pode ser feita em duas sessões. Os testes não são invasivos e não oferecem qualquer risco.

No exame que será realizado na Ressonância Magnética Funcional do HIAE, você ficará no interior do aparelho de ressonância magnética, que é semelhante a um pequeno túnel. Durante todo o procedimento você será observado(a) pela equipe. Poderá se comunicar através de um microfone e ouvir o médico através de um fone de ouvido (que também serve para reduzir o ruído produzido pelo aparelho). Algumas pessoas não se sentem à vontade quando entram no aparelho de ressonância magnética, já que é um lugar fechado. Caso você decida, poderá ser retirado do aparelho a qualquer momento. Não há outros métodos utilizados para detectar atividade cerebral que produzam a mesma informação, e este não utiliza substância radioativa.

Apesar deste exame não ter fins diagnósticos, alterações inesperadas podem ser encontradas em pessoa sadia. Se isto ocorrer, será discutido com você e, serão dadas as orientações necessárias conforme o achado.

Não haverá despesas na sua participação, portanto não estão previstos ressarcimentos (item IV da Resolução 196/96).

A sua participação no exame é totalmente voluntária. Sua assinatura neste termo de consentimento, após ter lido a informação descrita acima (ou, caso não seja alfabetizado, alguém ter lido para você), indica que você concorda em realizar os testes e permite a utilização dos resultados para a pesquisa científica realizada neste estudo. Todas as informações que possam identificá-lo serão retiradas e codificadas de maneira a assegurar a garantia do sigilo e privacidade quanto aos seus dados confidenciais.

A qualquer momento você poderá se recusar a participar e retirar seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo no seu tratamento médico.

Você pode esclarecer suas dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo, a qualquer momento que desejar, com o Comitê de Ética 3747.0291, ou com os pesquisadores responsáveis: Claudia Feitosa Santana, 3873.1614 ou 8508.9179; Dora Fix Ventura, 3091.1916; Edson Amaro Jr, 3747.2487; Marcelo de Maria Felix, 8366.9893.

Estou de acordo com os termos acima,

São Paulo,

Nome

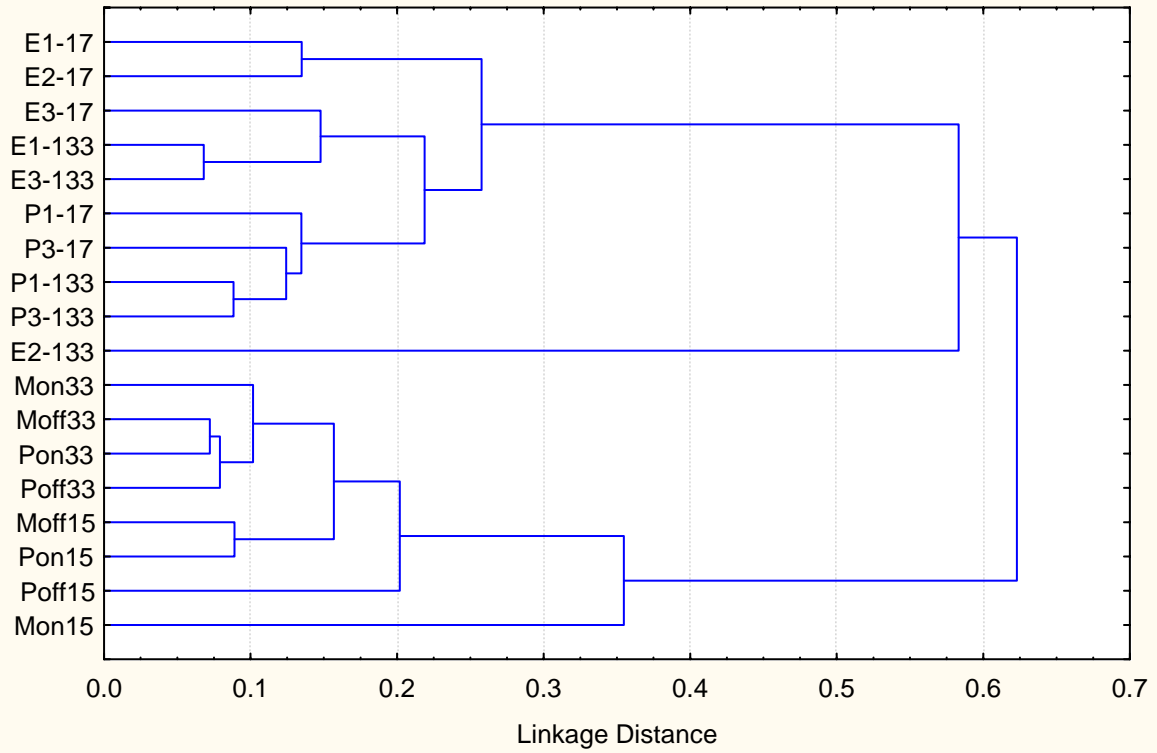
Assinatura

## APÊNDICE B

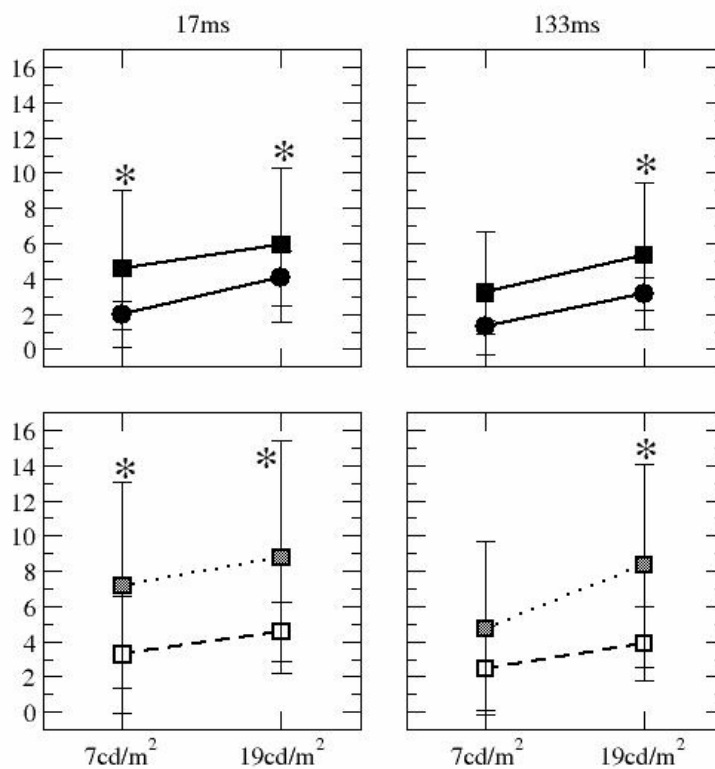
Análise de Agrupamento (Controle, n=13)

Single Linkage

1-Pearson r

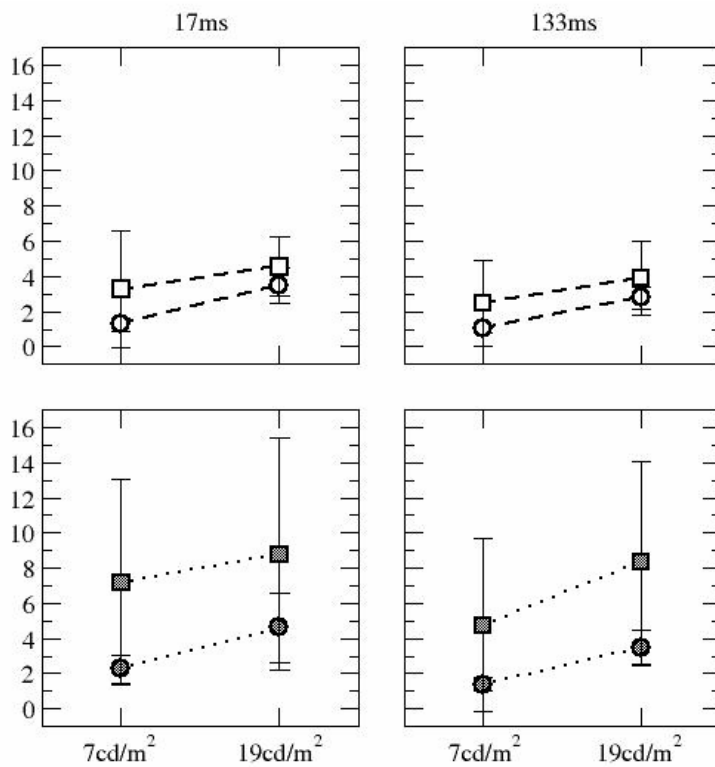


## APÊNDICE EXTRA



**Gráfico 1. Referente à Tabela 5 (SPP) (pp.74).**  
 Superior, DP x C e, inferior, DPI x DPI.

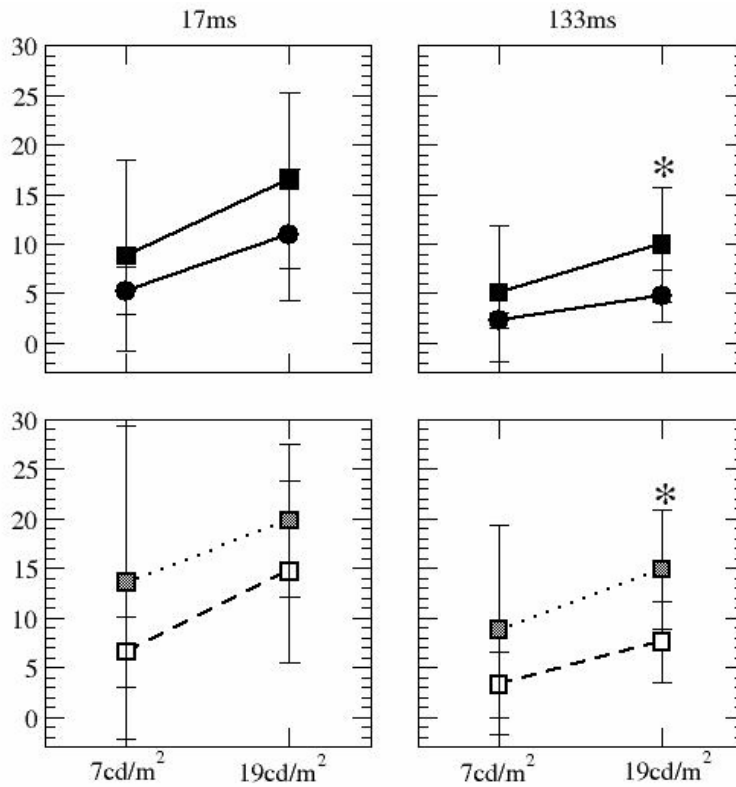
Legenda: ■= DP e ●= C; quadrado cinza= DPI e □= DPIP.



**Gráfico 2. Referente à Tabela 5 (SPP) (pp.74).**  
 Superior, DPIP x Cs e, inferior, DPI x Ct.

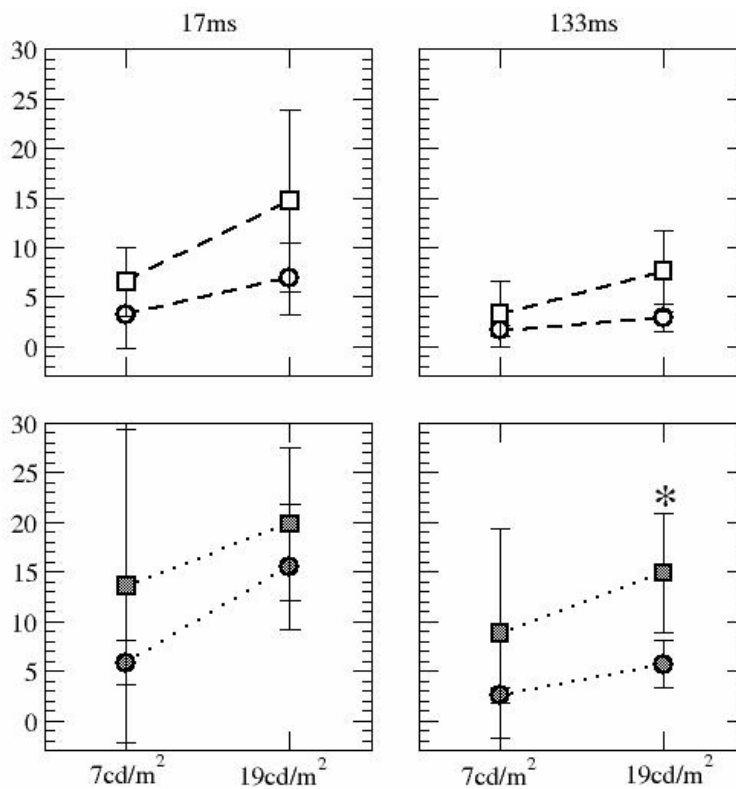
Legenda: □= DPIP, ○= Cs; quadrado cinza= DPI e círculo cinza= Ct.





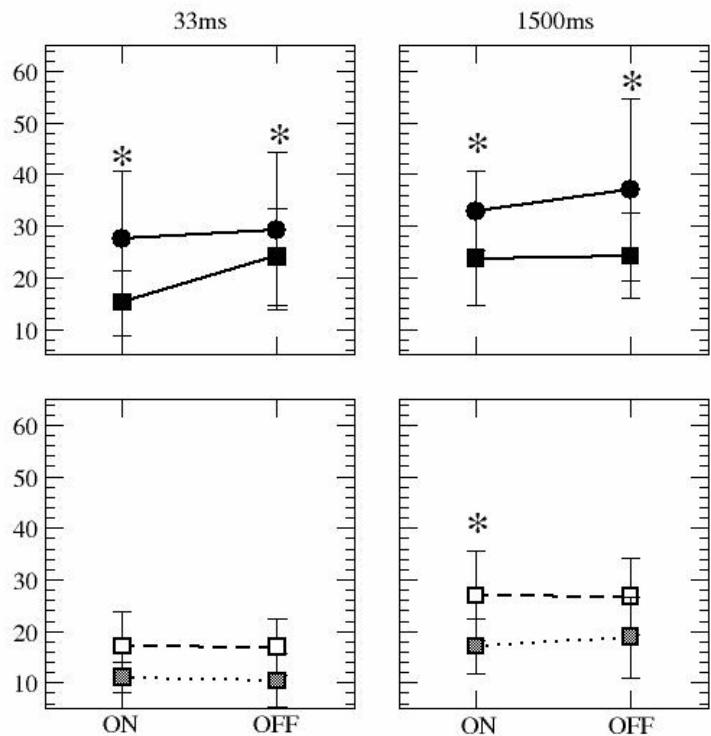
**Gráfico 3. Referente à Tabela 7 (PPP) (pp.75).**  
 Superior, DP x C e, inferior, DPIP x DPI.

Legenda: ■= DP e ●= C; quadrado cinza= DPI e □= DPIP.



**Gráfico 4. Referente à Tabela 7 (PPP) (pp.75).**  
 Superior, DPIP x Cs e, inferior, DPI x Ct.

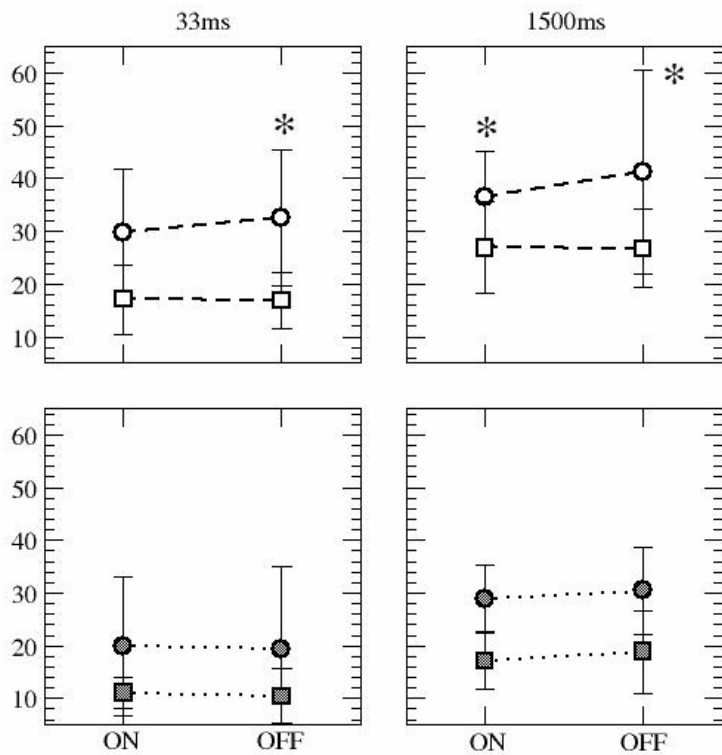
Legenda: □= DPIP, ○= Cs; quadrado cinza= DPI e círculo cinza= Ct.



**Gráfico 5. Referente à Tabela 9 (MCP) (pp.77).**

Superior, DP x C e, inferior, DPIP x DPI.

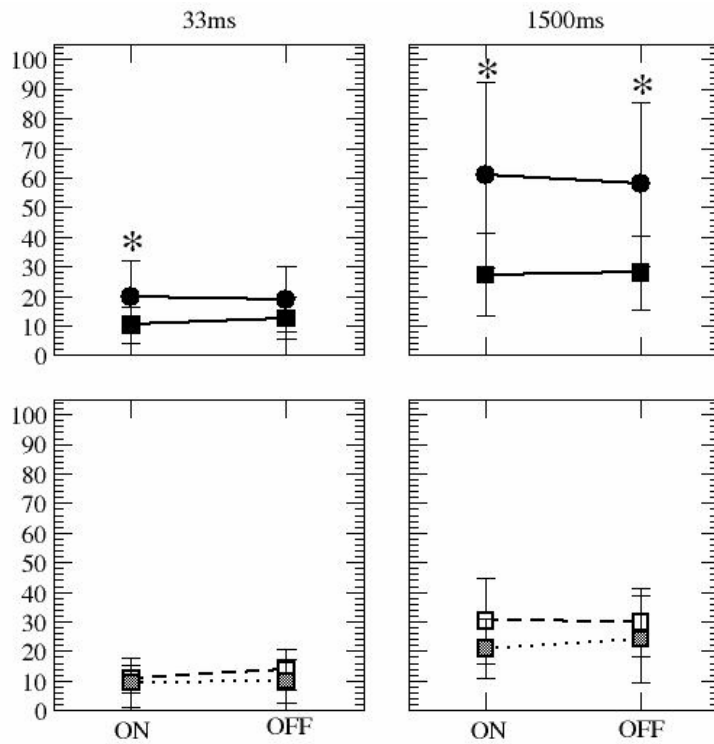
Legenda: ■= DP e ●= C; quadrado cinza= DPI e □= DPIP.



**Gráfico 6. Referente à Tabela 9 (MCP) (pp.77).**

Superior, DPIP x Cs e, inferior, DPI x Ct.

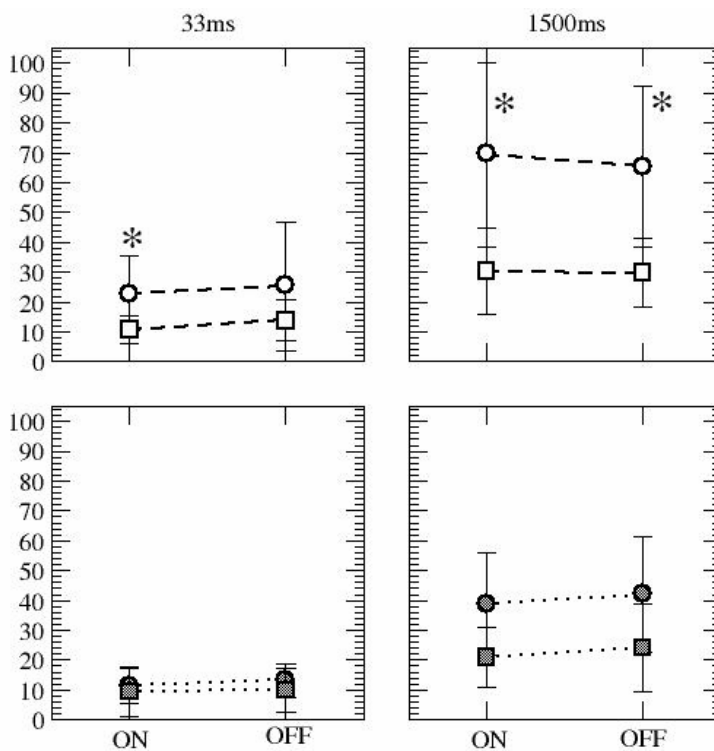
Legenda: □= DPIP, ○= Cs; quadrado cinza= DPI e círculo cinza= Ct.



**Gráfico 7. Referente à Tabela 11 (PCP) (pp.78).**

Superior, DP x C e, inferior, DPIP x DPI.

Legenda: ■= DP e ●= C; quadrado cinza= DPI e □= DPIP.



**Gráfico 8. Referente à Tabela 11 (PCP) (pp.78).**

Superior, DPIP x Cs e, inferior, DPI x Ct.

Legenda: □= DPIP, ○= Cs; quadrado cinza= DPI e círculo cinza= Ct.