

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Padrão de fixação em doença de Stargardt. Um estudo
longitudinal.**

André Marcio Vieira Messias

Ribeirão Preto

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Padrão de fixação em doença de Stargardt. Um estudo
longitudinal**

André Marcio Vieira Messias

Tese apresentada ao programa de pós-graduação
de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de
Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutor

**Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos
nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular**

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

Ribeirão Preto 2005

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Padrão de fixação em doença de Stargardt. Um estudo
longitudinal**

André Marcio Vieira Messias

**Tese apresentada ao programa de pós-graduação
de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de
Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutor**

**Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos
Sistemas Visual e Áudio-Vestibular**

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

Ribeirão Preto

2006

Messias, André Marcio Vieira.

Padrão de fixação em doença de Stargardt. Um estudo longitudinal / André Marcio Vieira Messias; orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz.

--Ribeirão Preto, 2006.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Oftalmologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

1. Doença de Stargardt; 2. Fixação excêntrica; 3. Leitura; 4. Baixa visão; 5. Campo visual.

Dedicatória

Aos meus pais.

Orientadores

À Profa. Dra. Susanne Trauzettel-Klosinski pela oportunidade e ensinamentos.

&

Ao Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz, pela paciência, confiança e constante
aprendizado.

Agradecimentos

Agradeço aos amigos Alencar Sulzbacher e Florian Gekeler, que tornaram possível meu trabalho na Alemanha.

Ao amigo Luis Fernando Taranta Martin, pela ajuda com o manuscrito final.

Ao Prof. Dr Klaus Dietz pela ajuda na avaliação dos dados.

Ao Prof. Dr. Eberhard Zrenner, pelo apoio e orientação.

À família Stecher, que me acolheu em seu lar em Tübingen.

Apoio financeiro: DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst)
Ref.: A/04/26915

RESUMO

Objetivo: Determinar as características espaciais e cronológicas do desenvolvimento de fixação excêntrica em pacientes com doença de Stargardt.

Métodos: O local de fixação (LF) encontrado na análise do exame de campimetria é equivalente ao lócus de fixação na retina. Os locais de fixação foram determinados com perimetria de Tübingen medindo-se o deslocamento da mancha cega com o auxílio de um software especialmente desenvolvido para essa finalidade. A amostra foi composta por 349 olhos de 175 pacientes com diagnóstico de doença de Stargardt, nos quais foram realizados 725 campos visuais durante o seguimento clínico. **Resultados:** Fixação excêntrica foi encontrada desde a primeira consulta em 116 olhos (33%), enquanto 80 olhos (23%) apresentaram transição entre fixação central e excêntrica. Foi verificado que a probabilidade de um paciente desenvolver fixação excêntrica em 2,8 anos de seguimento é de 50%. A análise da posição do novo lócus de fixação mostrou que em 78% dos casos de fixação excêntrica foi preferida a região abaixo do escotoma no campo visual, ou seja, na porção superior à mácula, na retina. Enquanto isso, 10% escolheram o lado esquerdo do escotoma no campo visual, 9% à direita e 3% à cima. Após escolher um novo lócus de fixação, 67% dos olhos o mantiveram na mesma área. **Conclusões:** Apesar do escotoma central, pacientes podem manter fixação central durante diferentes intervalos de tempo. Em aproximadamente 3 anos, tais pacientes passam a fixar excentricamente. A maioria dos pacientes apresentou o novo lócus de fixação abaixo do escotoma central, o que é considerado favorável para a estratégia fisiológica de leitura.

Palavras-chave: Doença de Stargardt, fixação excêntrica, perimetria, escotoma macular, degeneração macular, leitura e visão subnormal.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to determine the chronological and spatial features of the eccentric fixation locus developed by patients with Stargardt disease.

Methods: The fixation locus (FL) in the visual field is the equivalent of the Preferred Retinal Locus (PRL) on the retina. FL positions were determined with Tübingen Perimetry by measuring the location of the blind spot using a software. The total sample was composed by 349 eyes of 175 patients with electro-physiologically confirmed Stargardt disease. They yielded 725 visual fields measured at baseline and during follow-up. **Results:** Eccentric fixation was found from the beginning in 116 eyes (33%), while 80 (23%) eyes could be monitored during the transition from central to eccentric fixation. There is a probability of 50% of developing eccentric fixation 2.8 years after his last examination with central viewing. The spatial analyze showed that 78% of the eyes that experienced eccentric fixation placed their FL below the central scotoma, 10% used the left side of the scotoma, 9% the right and 3% upper the scotoma on visual field. After choosing a fixation locus, 67% kept it in the same area on the next consultations. **Conclusions:** In a long-term follow-up investigation of fixation locus positions, the temporal and spatial characteristics of the new FL in Stargardt disease are presented. Although central scotoma, patients can keep central fixation during different intervals before finding an adaptive eccentric fixation area, but we were able to show that 50% of the patients used a FL in at least 3 years of follow-up. The majority of the patients showed a FL below the central scotoma which is considered favorable for horizontal reading.

Key words: Stargardt disease, eccentric fixation, visual fields, macular scotoma, macular degeneration, reading and low vision.

Lista de figuras		página
1	Principais estruturas do olho	1
2	Esquema da organização celular da retina	3
3	Corte histológico da retina	4
4	Densidade dos fotorreceptores em função da posição na retina	6
5	Mosaico fotorreceptor (cones) na fóveola	7
6	Secção vertical da fóvea	8
7	Secção vertical através da fóvea de macaco, com luz azul	9
8	Microscopia de varredura: cones e bastonetes	10
9	Rodopsina	13
10	Acuidade visual e densidade de cones em função da posição na retina, em retinografia	16
11	Acuidade visual em função da excentricidade e suas relações com a área do campo visual utilizada para a leitura	17
12	Estratégia normal de leitura monitorada com <i>eye tracking</i>	18
13	Retinografia e angiografia na doença de Stargardt	22
14	Doença de Stargardt: <i>flecks</i> perifoveais e seguindo as arcadas vasculares	23
15	Leitura na presença e ausência de escotoma central em fixação excêntrica	25
16	Área do campo de visão utilizada no processo de leitura, representada em um exame de campimetria	26
17	O campímetro de Tübingen	31
18	A estratégia <i>Threshold</i>	32
19	Exames realizados com campimetria automática e manual	33
20	Exames sobrepostos por imagem semitransparente (em azul-claro)	35
21	Distribuição de idade dos pacientes	38
22	Acuidade visual (LogMar) no ato da primeira consulta	39

	Lista de figuras	página
23	Acuidade visual (LogMar) dos pacientes do grupo “Central-Excêntrica”, em função do tempo de seguimento	40
24	Tempo de seguimento estimado para o desenvolvimento de fixação excêntrica	41
25	Densidades de pontos de fixação excêntrica nos campos visuais	42
26	A - Divisão do campo visual em 8 setores. B - porcentagem de olhos que se mantiveram em apenas um setor ou realizaram transições	43
27	Deslocamento de escotomas maculares	50

	Lista de tabelas	<i>página</i>
1	Distribuição de idade dos pacientes do sexo masculino e feminino na primeira consulta.	28
2	Distribuição dos campos visuais realizados na amostra estudada, de 349 olhos com doença de Stargardt.	29
3	Assimetria interocular de fixação na amostra estudada	36

Lista de abreviaturas

°	Grau
mm	Milímetro
µm	Micrômetro
nm	Nanômetro
S-Cones	<i>Short length wave cones</i>
M-Cones	<i>Middle length wave cones</i>
L-Cones	<i>Long length wave cones</i>
LogMar	Logaritmo do menor ângulo visual de resolução
FFM	Fundus flavimaculatus
PRL	<i>Preferred retinal loci</i>
FL	<i>Fixation loci</i> ou local de fixação
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão da média
C	Grupo Central
CE	Grupo Central – Excêntrico
E	Grupo Excêntrico
cd	Candela
dB	Decibéis
p	Probabilidade
AV	Acuidade visual
r	Coeficiente de correlação
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
SLO	<i>Scanner laser ophthalmoscope</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos Morfofisiológicos da Retina	2
1.2	Fisiologia da Leitura	15
1.3	Doença de Stargardt	19
1.4	Leitura com escotoma central	24
2	OBJETIVOS	28
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1	CASUÍSTICA	29
3.2	MÉTODOS	30
3.2.1	Campimetria	30
3.2.2	Determinação do local de fixação	34
3.2.3	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Simetria ou bilateralidade	37
4.2	Idade nos diferentes grupos	37
4.3	Acuidade visual	38
4.4	Tempo para desenvolvimento de fixação excêntrica	40
4.5	Local de fixação	41
4.6	Estabilidade temporal do padrão de fixação excêntrica ...	42
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – Tabela de valores	62
	APÊNDICE B – Texto para publicação	78

1. INTRODUÇÃO

Na espécie humana a visão é, sem dúvida, o sentido mais importante, pois é por meio dele que o ambiente é processado quanto à métrica do espaço, movimento, cor, forma e brilho.

Mesmo levando-se em conta que todas as partes constituintes do olho (Figura 1) sejam de suma importância para a manutenção da visão, a estrutura fundamental na gênese do sentido visual é a retina, local de transdução da luz em estímulo nervoso.

Uma breve introdução sobre a histologia e fisiologia da retina é necessária para a compreensão do objeto de estudo do presente trabalho.

A maioria das informações sobre morfologia da retina incluídas nessa introdução foi retirada da clássica obra de Hogan e Alvarado (HOGAN; ALVARADO; WEDDELL, 1971). Em relação à físico-química da visão, a obra *From Neuron to Brain* de John Nichols foi a principal fonte consultada (NICHOLS et al., 2001).

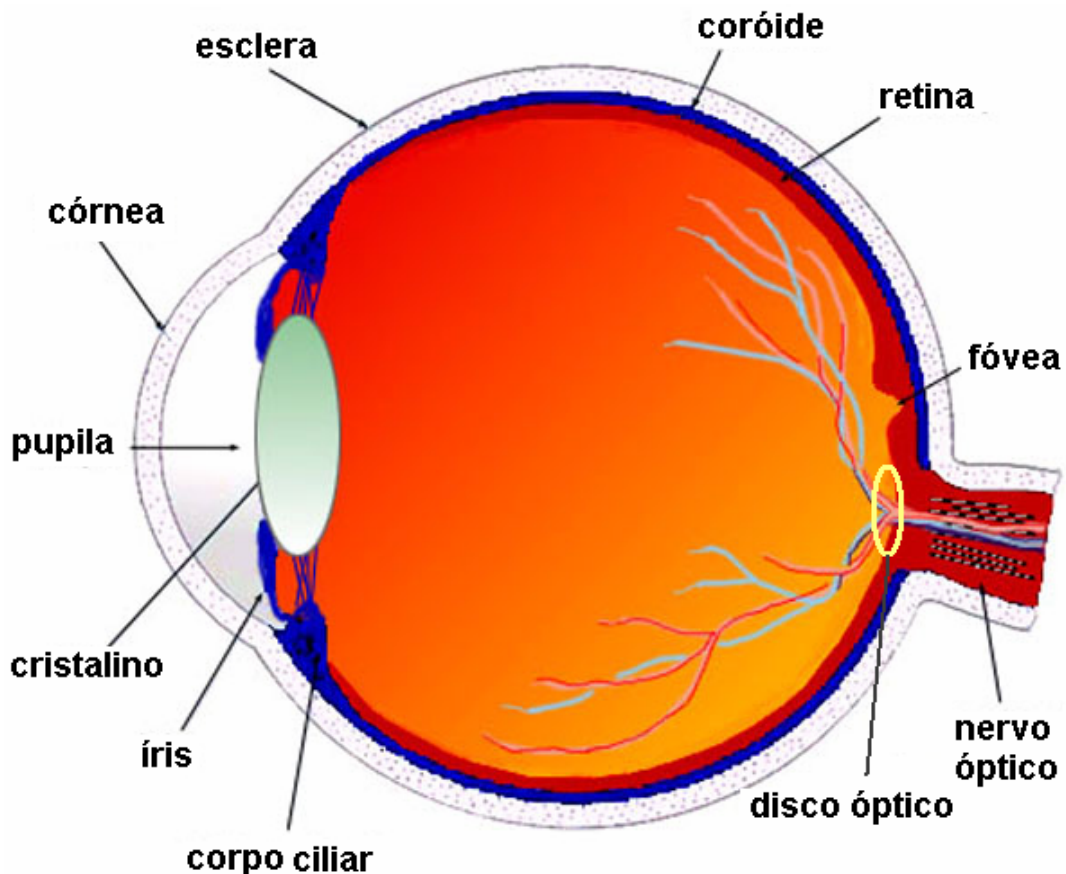


Figura 1: Principais estruturas do olho (corte sagital) (KOLB, 2003) .

1.1. ASPECTOS MORFOFISIOLÓGICOS DA RETINA

Embriologicamente, a retina é uma extensão do diencefalo, sendo o nervo óptico um feixe de fibras neurais que não apresenta características de nervo periférico. Na verdade, o nervo óptico é um trato que conecta a retina aos outros centros nervosos.

O disco, ou papila óptica, é uma área elíptica que mede aproximadamente 2,0 por 1,5 mm, é desprovida de percepção visual e marca a emergência do nervo óptico na retina. Do seu centro irradiam-se os principais vasos retinianos. A cerca de 16° (4,5 – 5 mm), ou dois e meio discos, em sentido temporal, há uma área oval avascular de primordial importância para a visão, chamada fóvea (Figura 1).

Considera-se como retina central a área circular, de aproximadamente 6 mm de raio, ao redor do centro da fóvea. A partir do nervo óptico, a retina se estende por cerca de 21 mm até a ora serrata, que marca a transição entre o tecido retiniano e o da pars plana do corpo ciliar. Embora haja diferenças entre as dimensões da parte nasal e temporal da retina, ela pode ser considerada como um disco circular de 42 mm de diâmetro. Vale lembrar que 1° de ângulo visual equivale a uma distância linear de 288 µm na retina (DRASDO; FOWLER, 1974).

A via visual é composta na retina por três tipos de neurônios (Figura 2). O primeiro é representado pelos fotorreceptores (cones e bastonetes), responsáveis pela absorção dos fótons e transdução do estímulo luminoso em sinal elétrico. Nos vertebrados, os fotorreceptores estão situados externamente, junto ao epitélio pigmentado, adjacente à coróide, fazendo com que a luz tenha de atravessar toda a retina neural até ser absorvida (DOWLING, 1970). O segundo neurônio da via é representado pelo conjunto de células bipolares e o terceiro, pelas células ganglionares, cujos axônios formam o nervo óptico (Figura 2).

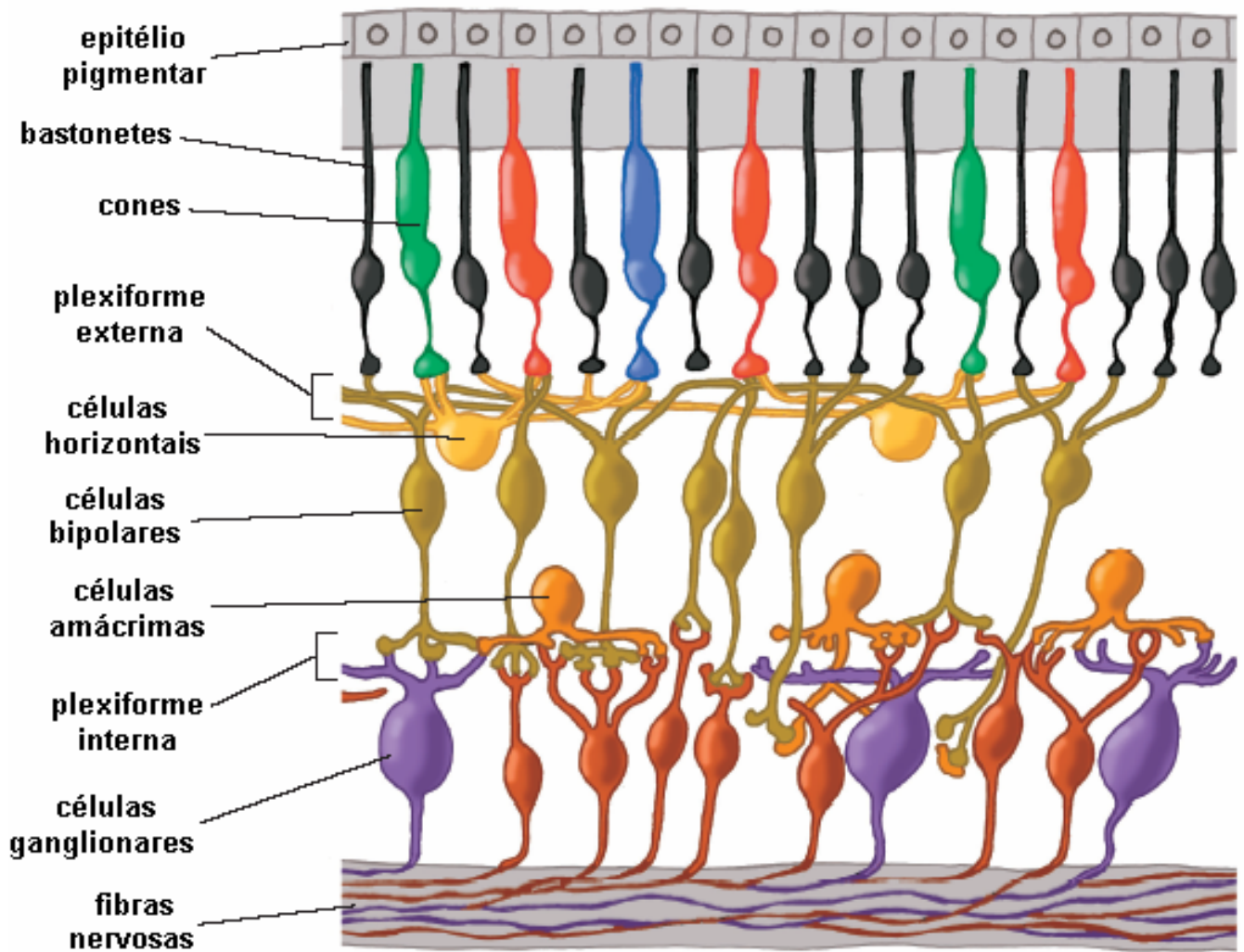


Figura 2: Esquema da organização celular da retina. Notar os três neurônios da via visual (fotorreceptores, células bipolares e ganglionares) (KOLB, 2003).

Histologicamente, a retina é dividida em 10 camadas: epitélio pigmentado, fotorreceptores, três camadas compostas por corpos celulares (nuclear externa, nuclear interna e células ganglionares), duas camadas intermédias sinápticas (plexiforme interna e plexiforme externa) e a camada de fibras das células ganglionares (Figura 3). São descritas ainda duas membranas limitantes: a externa, que é constituída pelas junções entre os fotorreceptores, e a interna, que faz a interface da retina com a membrana hialóidea posterior do vítreo (Figura 3).

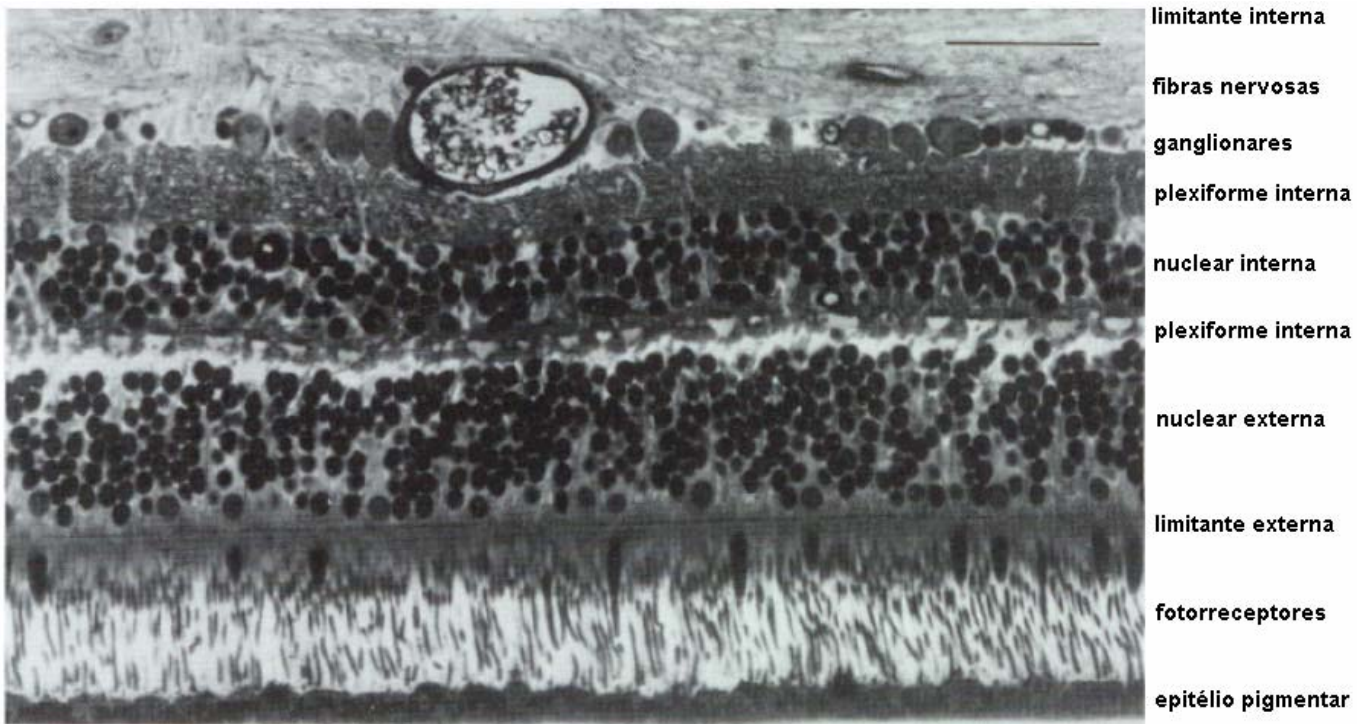


Figura 3: Corte histológico da retina (microscopia óptica) (COHEN, 1992).

A camada nuclear externa é formada pelos corpos celulares dos fotorreceptores. Seus prolongamentos sinápticos, juntamente com os das células bipolares, formam a camada plexiforme externa. Os corpos celulares das células bipolares estão situados na nuclear interna, que também é constituída pelas células amácrimas e horizontais.

A segunda camada sináptica, a plexiforme interna, faz a transmissão vertical da informação visual entre as células bipolares e as células ganglionares, e nela há também uma complexa rede moduladora, composta pelas células amácrimas e horizontais. Por fim, os axônios das células ganglionares formam a camada de fibras nervosas, que dá origem ao nervo óptico.

Além do sistema neural, existe a glia retiniana, composta especialmente pelas células de Muller, que se estendem verticalmente em toda a retina e possuem importante função nutritiva (DOWLING, 1970).

A retina central é consideravelmente mais espessa que a periférica, o que se deve à sua elevada densidade de fotorreceptores, particularmente os cones, e, por conseguinte, células bipolares e ganglionares. Histologicamente, é a densidade de células ganglionares que define o limite da retina central, caracterizado pela presença de mais de uma fila de núcleos na camada de células ganglionares (CURCIO; ALLEN, 1990).

A distribuição de fotorreceptores na retina é desigual: os bastonetes atingem seu pico de densidade a aproximadamente 18° (5 mm) do centro da fóvea. Na fóvea não há bastonetes, porém este é o único local onde os cones estão presentes em grande densidade (CURCIO et al., 1991; OSTERBERG, 1935) (Figura 4).

Além disso, na camada plexiforme externa da fóvea, os axônios dos cones estão distantes de seus corpos celulares e, por isso, adotam uma disposição quase horizontal, denominada de camada de Henle. Outras peculiaridades da retina central incluem a maior espessura da camada nuclear interna, devido a maior densidade de células bipolares e maior aglomerado de células horizontais e amácrimas. A camada plexiforme interna é também muito mais espessa, devido ao maior número de células ganglionares e maior densidade de fibras nervosas (CURCIO; ALLEN, 1990).

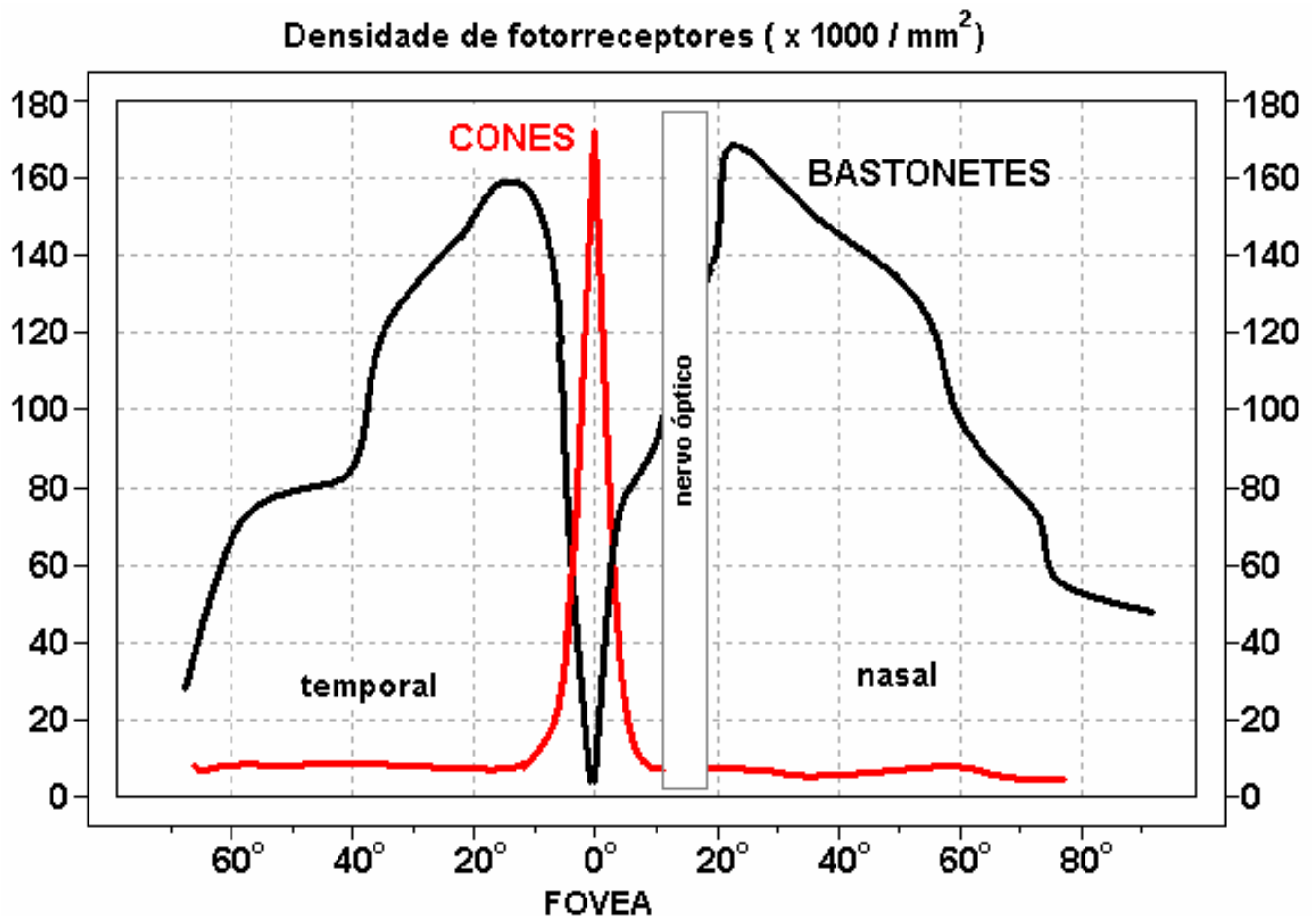


Figura 4: Densidade dos fotorreceptores em função da posição na retina (OSTERBERG, 1935).

A fóvea é subdividida de acordo com a distribuição das camadas de células ganglionares e a posição dos capilares em fovéola, parafóvea e perifóvea.

As camadas externas da retina, inclusive a de células ganglionares, estão ausentes na fovéola, uma depressão central no centro da fóvea, medindo 570 µm de diâmetro. Esta região é a porção menos espessa de toda a retina, constituída somente por cones, arranjados em sua forma mais eficiente de compactação, um mosaico hexagonal (Figura 5). A fovéola é a área da retina de maior resolução espacial.

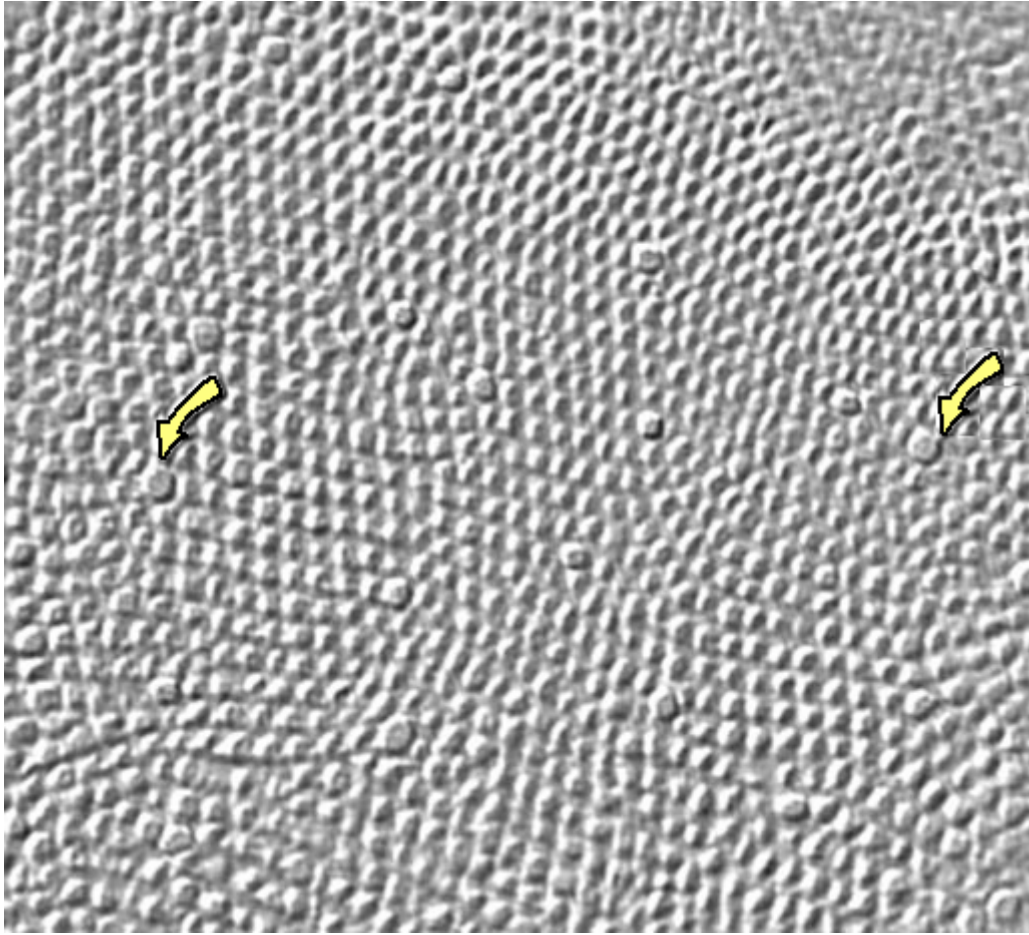


Figura 5: Mosaico fotorreceptor (cones) na fovéola. A setas apontam cones responsáveis pela absorção de comprimentos de ondas na faixa do azul (ver texto).

A partir do centro foveolar, com algumas distorções radiais, as outras camadas da retina vão aparecendo ao longo da depressão foveal (Figura 6). A espessura da camada de células ganglionares continua aumentando gradualmente até a formação da margem da fóvea, que contém os neurônios de segunda e terceira ordem dos cones centrais. Aqui, as células ganglionares são sobrepostas em seis camadas (SCHEIN, 1988), o que faz desta área, chamada rima ou parafóvea, a porção em que a camada de células ganglionares é mais espessa, com mais de 45 μm .

Ao redor da rima foveal, há uma redução do número de camadas de células ganglionares, formando a perifóvea (IWASAKI; INOMATA, 1986).

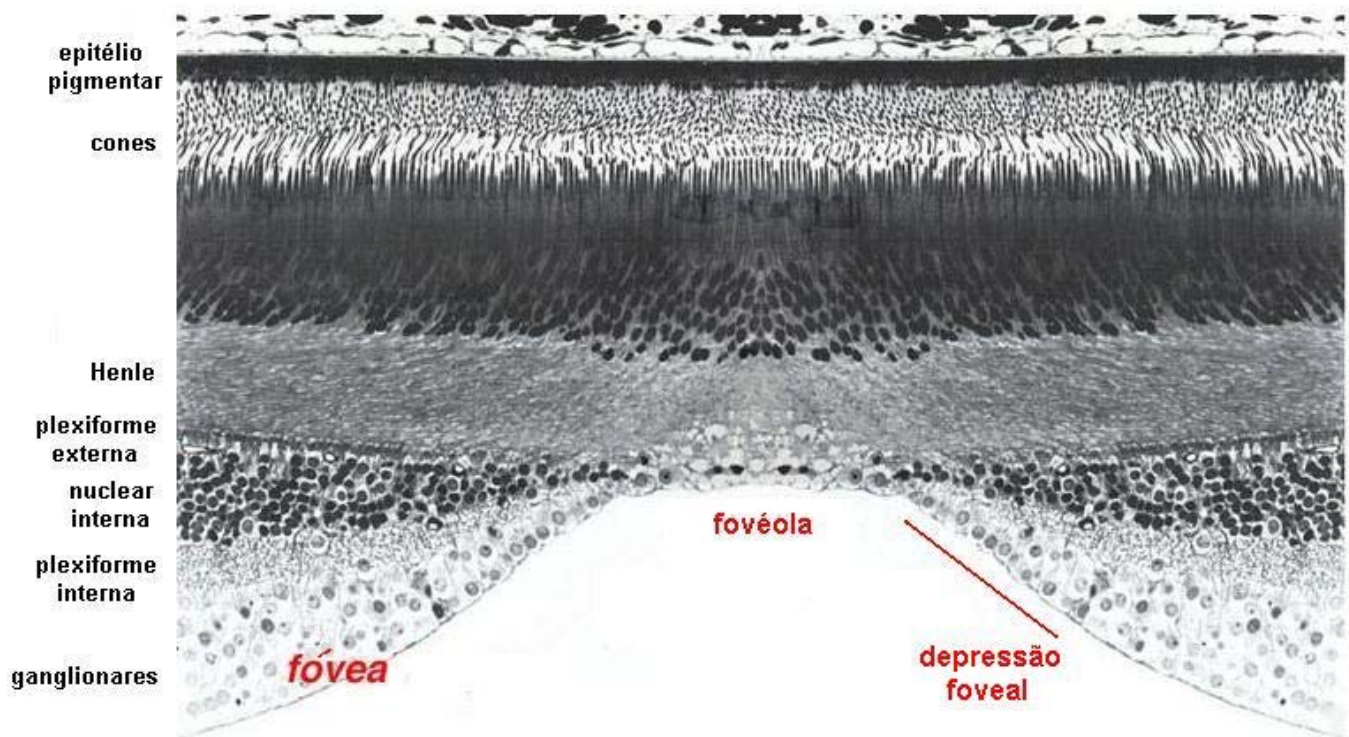


Figura 6: Secção vertical da fóvea (HAGEMAN; JOHNSON, 1991).

Em toda a fóvea, incluindo fovéola, inclinação foveal, parafóvea e perifóvea, há uma concentração de pigmentos citoplasmáticos amarelados. Esta área é denominada mácula lútea e seus limites são de difícil visualização à iluminação convencional, mas podem ser realçados na oftalmoscopia com luz anéritra ou, na fotografia monocromática, com luz azul. Com este tipo de luz, pode ser visto o padrão escuro da fovéola, que se estende até o fim da inclinação foveal, causado pela distribuição dos pigmentos (Figura 7) (SNODDERLY; AURAN; DELORI, 1984).

A coloração amarelada da região resulta da reflexão dos pigmentos xantofila, xantinas e luteína (BERNSTEIN et al., 2001; BONE; LANDRUM; TARSIS, 1985). Tais pigmentos estão presentes nos axônios dos cones das fibras da camada de Henle e têm a função de agir como filtro de luz de ondas curtas, atuando em conjunto com o cristalino e a córnea (SCHALCH, 1992; SNODDERLY et al., 1984).

Há evidências de que também atuam na proteção contra processos degenerativos (SNODDERLY, 1995).

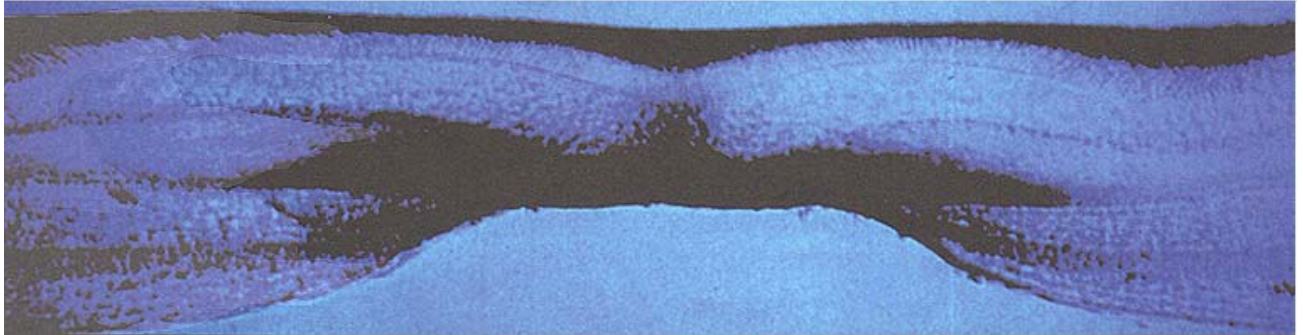


Figura 7: Secção vertical através da fóvea de macaco, com luz azul. Mácula lútea em preto (SNODDERLY; AURAN; DELORI, 1984).

São quatro os tipos de fotorreceptores da retina humana, os bastonetes e três diferentes tipos de cones.

Morfologicamente, enquanto os cones são células de formato cônico, que têm seus corpos celulares situados em uma única linha logo abaixo da membrana limitante externa, os bastonetes são finas células de formato cilíndrico, que preenchem a área entre os cones no espaço sub-retiniano (Figura 8).

Os bastonetes são células cuja sensibilidade espectral é maior para a luz azul-verde, com um pico de sensibilidade aos 498 nm de comprimento de onda (BROWN; WALD, 1964).

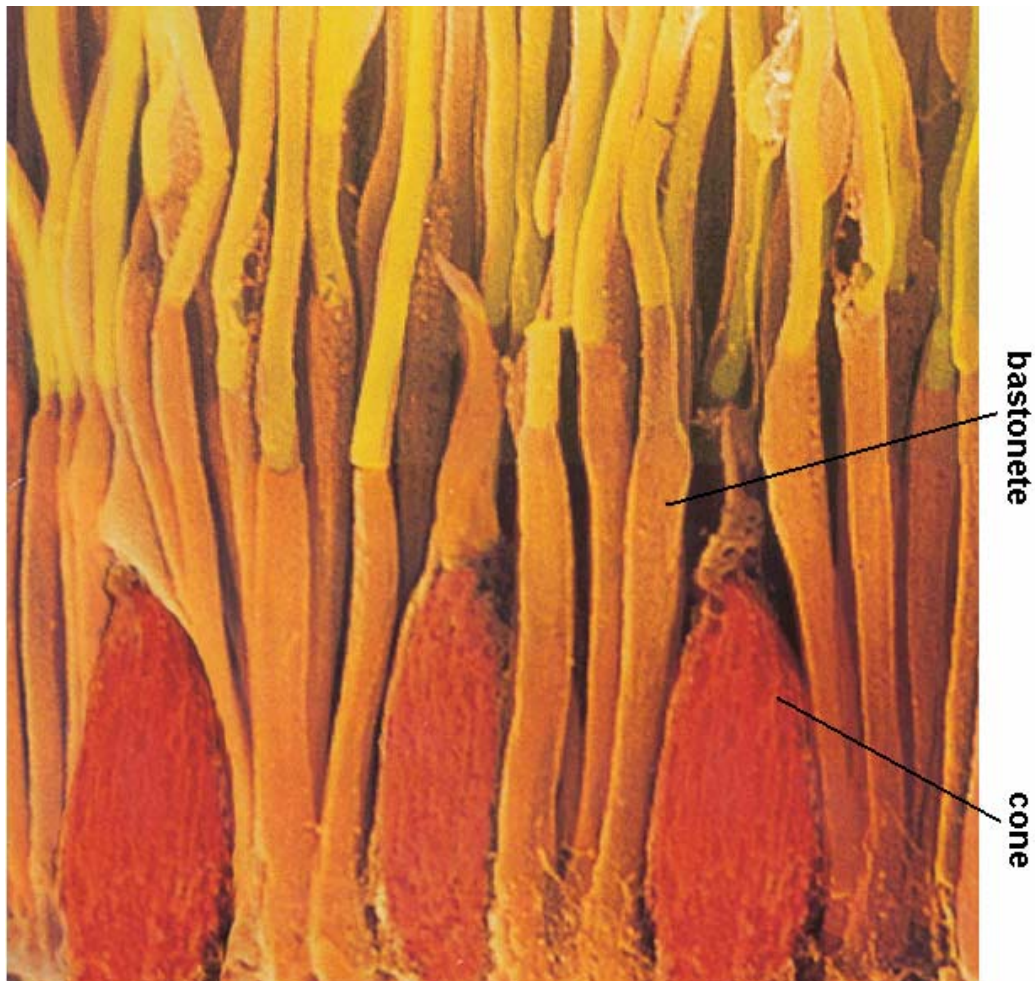


Figura 8: Microscopia de varredura: cones e bastonetes (Ralph C. Eagle / Photo researches, Inc).

Os três tipos de cones são classificados de acordo com a sensibilidade espectral, função do tipo de fotorreceptor, que determina o comprimento de onda de luz a ser absorvido.

Os denominados S-cones (*short length wave cones*) apresentam uma maior absorção de luz ao redor de 420 nm. Os M-cones (*middle length wave cones*) , absorvem preferencialmente médios comprimentos de onda (531 nm, verde) e os L-cones (*long length wave cones*) têm máxima resposta aos comprimentos de onda de 558 nm (amarelo/vermelho) (GOURAS; ZRENNER, 1981; MARC, 1977).

Os S-cones não são hexagonais como os outros dois e estão presentes em número muito reduzido, representando somente 8 % da população total de cones. Na foveola, representam apenas 3 % a 5%, enquanto na depressão foveal atingem a máxima concentração de 15 % (Figura 5) (AHNELT; KOLB, 2000).

Histologicamente, todos os fotorreceptores são divididos em 4 porções: segmento externo, segmento interno, corpo e pedículo celular. O segmento externo é constituído por um conjunto de discos, derivados da membrana celular, impregnados de fotopigmentos responsáveis pela transdução visual. Os fotopigmentos são proteínas estruturais e constituem mais de 50% das proteínas estruturais das membranas celulares destas células (PAPERMASTER; DREYER, 1974).

O segmento interno continua-se com o corpo celular (que aloja o núcleo) e a terminação sináptica. O primeiro situa-se na camada nuclear externa da retina, enquanto o segundo é constituinte da camada plexiforme externa (KOLB et al., 2001).

As terminações sinápticas dos cones e bastonetes não são iguais. As dos cones, denominadas pedículos, são grandes, cônicas, têm uma porção terminal achatada de 8-10 μm e dispõem-se paralelamente na camada plexiforme externa. As dos bastonetes, denominadas esférulas, são pequenas porções alargadas com cerca de 5 μm de diâmetro. Elas se encontram agrupadas entre os pedículos dos cones, numa localização superior em relação aos mesmos (AHNELT; KERI; KOLB, 1990).

A transdução da luz é dependente da ligação e da existência de rodopsina (*) nos discos membranosos do seguimento externo dos fotorreceptores, sendo esta a responsável pela conversão da energia luminosa em energia química, através da sua fotoisomerização (ALPERN, 1971).

A rodopsina é produto da junção de uma proteína estrutural dos discos de membranas, a opsina, que se dispõe assimetricamente na bicamada fosfolipídica, e de um cromóforo derivado da vitamina A, o retinaldeído.

As moléculas de retinaldeído estão envolvidas no interior da membrana pelas estruturas secundárias da rodopsina, que consistem de 7 segmentos helicoidais α , com três alças citoplasmáticas e três alças intramembranais (HARGRAVE; MCDOWELL, 1992) (Figura 9).

O primeiro componente da via de fototransdução se forma quando a cis-rodopsina, ao ser atingida pelo fóton, se fotoisomeriza em batorrodopsina.

Todos os produtos das reações seguintes encontram-se na forma trans e a estimulação luminosa deixa de ser necessária, já que a conversão da batrodopsina em luminorrodopsina e metarrodopsina I,II,II é puramente térmica (LIEBMAN; PARKER; DRATZ, 1987; PUGH, JR.; LAMB, 1993).

A duração destas reações é da ordem de pico segundos e cerca de 60% da energia do fóton estimulante é absorvida na mudança de configuração cis-trans (SCHICK et al., 1987).

(*) A rodopsina foi a primeira molécula de fotopigmento a ser descrita e até hoje é usada como modelo de transdução visual. Os fotopigmentos dos cones são semelhantes e, por isso, não serão especificados neste item.

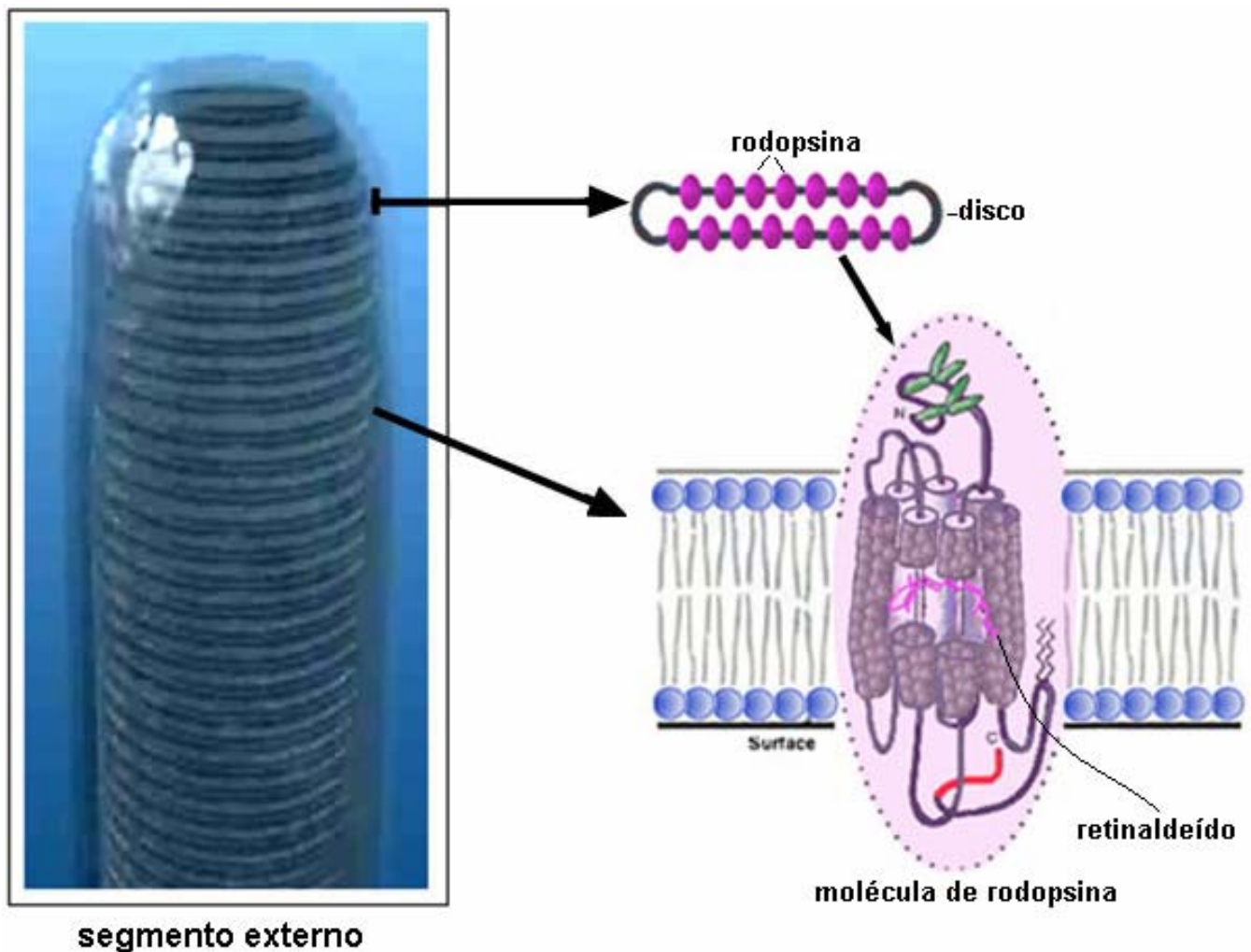


Figura 9: A - Orientação linear da seqüência da opsina em relação ao disco. B - Disposição da rodopsina em relação à membrana celular. Notar as alças helicoidais ao redor do 11-cis-retinaldeído (HARGRAVE; MCDOWELL, 1992).

Após a fotoisomerização, a metarrodopsina II ativa a transducina, uma proteína G com capacidades enzimáticas. Esta situa-se na face interna da membrana do fotorreceptor e é composta por três unidades diferentes, α , β e γ . À sub-unidade α , está ligada uma molécula de GDP. Ao ser ativada pela metarrodopsina II, a transducina desliga-se do GDP e liga-se a uma molécula de GTP, resultando em uma alteração conformacional, em que a porção α se desprende das frações β e γ (DZEJA et al., 1999).

A seguir, a porção α da transducina ligada ao GTP ativa uma segunda proteína, a fosfodiesterase (GAUDET et al., 1999; HE; COWAN; WENSEL, 1998; MAKINO et al., 1999).

A fosfodiesterase é constituída por 4 sub-unidades, uma α , uma β e duas γ , e possui o sítio ativo nas suas porções α e β permanentemente inibido pelas porções γ (DETERRE et al., 1987; DETERRE et al., 1988).

A ativação da fosfodiesterase se dá com a ligação de sua fração α a uma molécula de GTP, o que ocorre após a separação de suas frações α , β e γ , mediada pela transducina. Em conclusão, a via metabólica iniciada pela ativação da rodopsina conduz à ativação da fosfodiesterase (WENSEL; STRYER, 1990; YAMAZAKI et al., 1990).

Em seguida, a fosfodiesterase ativada vai atuar sobre o substrato GMPc e convertê-lo em 5-GMP, induzindo o fechamento dos canais de sódio (Na^+) da membrana e a conseqüente diminuição dos níveis de Na^+ intracelulares e no segmento externo do fotorreceptor.

Em resumo, a transdução do sinal luminoso inicia-se pela estimulação luminosa da rodopsina, seguida dos fenômenos fototérmicos de transmissão do sinal na membrana, da diminuição da concentração de GMPc e do fechamento dos canais de Na^+ na membrana do segmento externo dos fotorreceptores. Isto resulta na interrupção da corrente positiva de Na^+ intracelular e diminuição do potencial de membrana com conseqüente hiperpolarização celular.

Outro mediador importante na regulação da transdução visual é o cálcio (Ca^{2+}). Este íon compartilha o canal de Na^+ na entrada da célula e, portanto, também tem sua concentração diminuída com o fechamento dos canais (KOUTALOS; YAU, 1993).

1.2. FISIOLOGIA DA LEITURA

A perda da capacidade de leitura é a mais freqüente queixa visual de pacientes com escotoma macular (HAZEL et al., 2000). Ler é uma habilidade de suma importância no mundo atual, que influencia a capacidade de trabalho, educação e qualidade de vida. E não se trata somente de livros, mas bulas de remédios, recibos bancários e outras atividades diárias. Assim, o principal objetivo dos programas de reabilitação para pacientes com baixa visão é restituir a capacidade de leitura (TRAUZETTEL-KLOSINSKI; HAHN, 2003).

Com o aumento da população da terceira idade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a necessidade de programas eficientes de reabilitação visual tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas, sobretudo considerando-se o fato de que tais programas também podem ser utilizados em pacientes de outras faixas etárias com perdas funcionais semelhantes.

Por definição, leitura é um complexo processo que envolve o sistema sensorio, motor e cognitivo, e difere da simples detecção e reconhecimento de letras isoladas (soletrar). Muitos são os fatores que podem influenciar este processo, sendo a integridade do campo visual central um dos principais fatores fisiológicos. (TRAUZETTEL-KLOSINSKI, 2002; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1997).

A área da retina utilizada no processo de leitura compreende alguns milímetros quadrados, que são desproporcionalmente representados no córtex visual. Os 10° centrais do campo visual, que correspondem a aproximadamente 2% do campo total, utilizam mais de 50 % do córtex visual primário (HORTON; HOYT, 1991; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994). A acuidade visual, de acordo com a densidade de fotorreceptores descrita anteriormente, diminui rapidamente com o aumento da excentricidade na retina. (Figura 10).

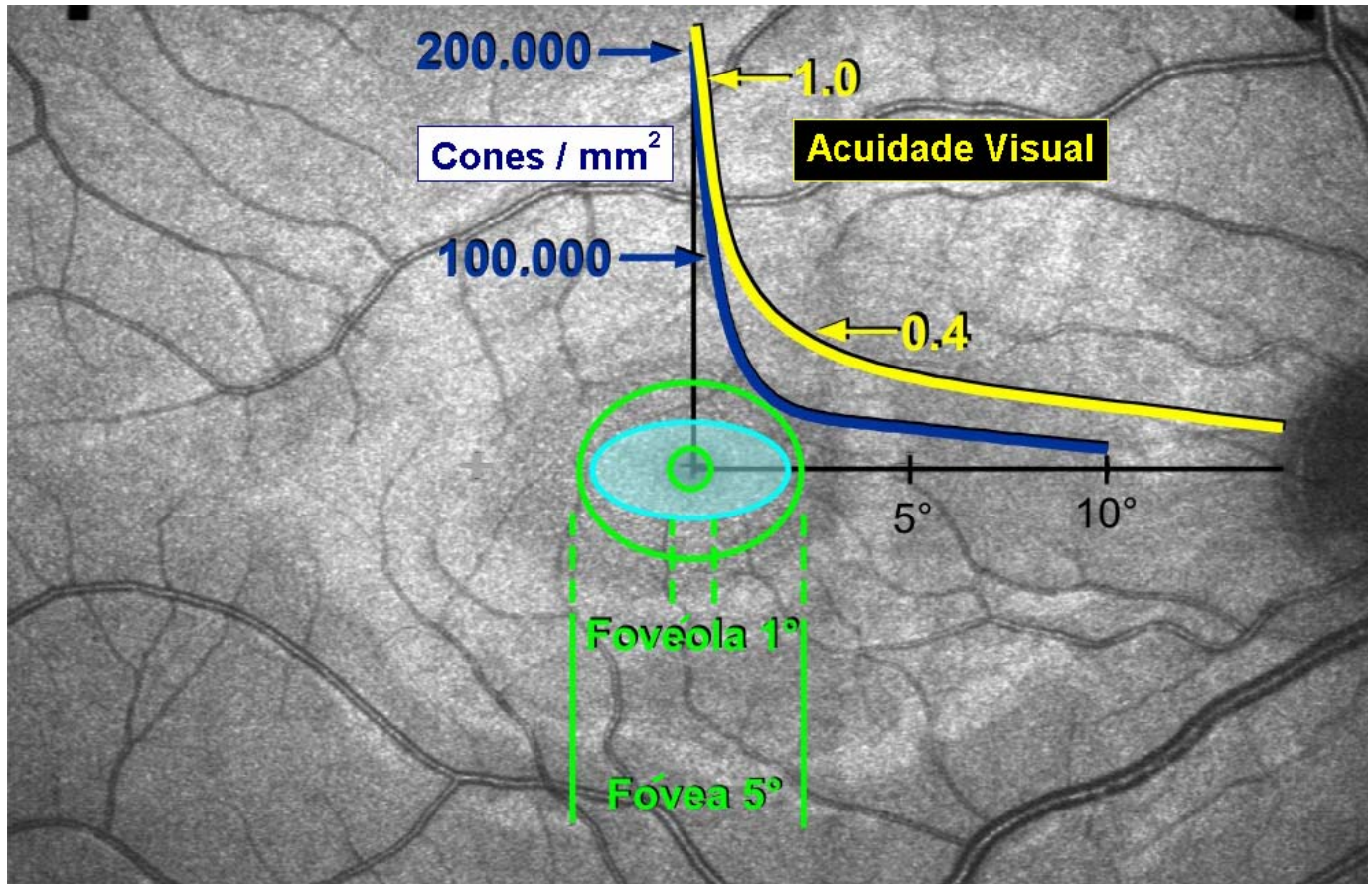


Figura 10: Acuidade visual e densidade de cones em função da posição na retina, em retinografia. Em realce, a fóvea e a foveola (TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994).

Assim, a acuidade visual, que na foveola é no mínimo igual a 1 minuto de arco, na borda foveal cai para 0,4. Este poder resolutivo é o mínimo necessário para o reconhecimento de letras de impressão padronizadas de jornais (Fonte: *times new roman*, tamanho: 9) (CHUNG; MANSFIELD; LEGGE, 1998; MANSFIELD; LEGGE; BANE, 1996) (Figura 11).

No processo de leitura, uma área relativamente pequena de campo visual é requerida: 4° no meridiano horizontal e 2° no vertical, distribuídos simetricamente em torno do ponto de fixação (AULHORN, 1953) (Figura 11). Esta área mínima de visão é denominada *visual span* e corresponde, aproximadamente, ao tamanho da fóvea (LEGGE et al., 1997; RAYNER, 1986).

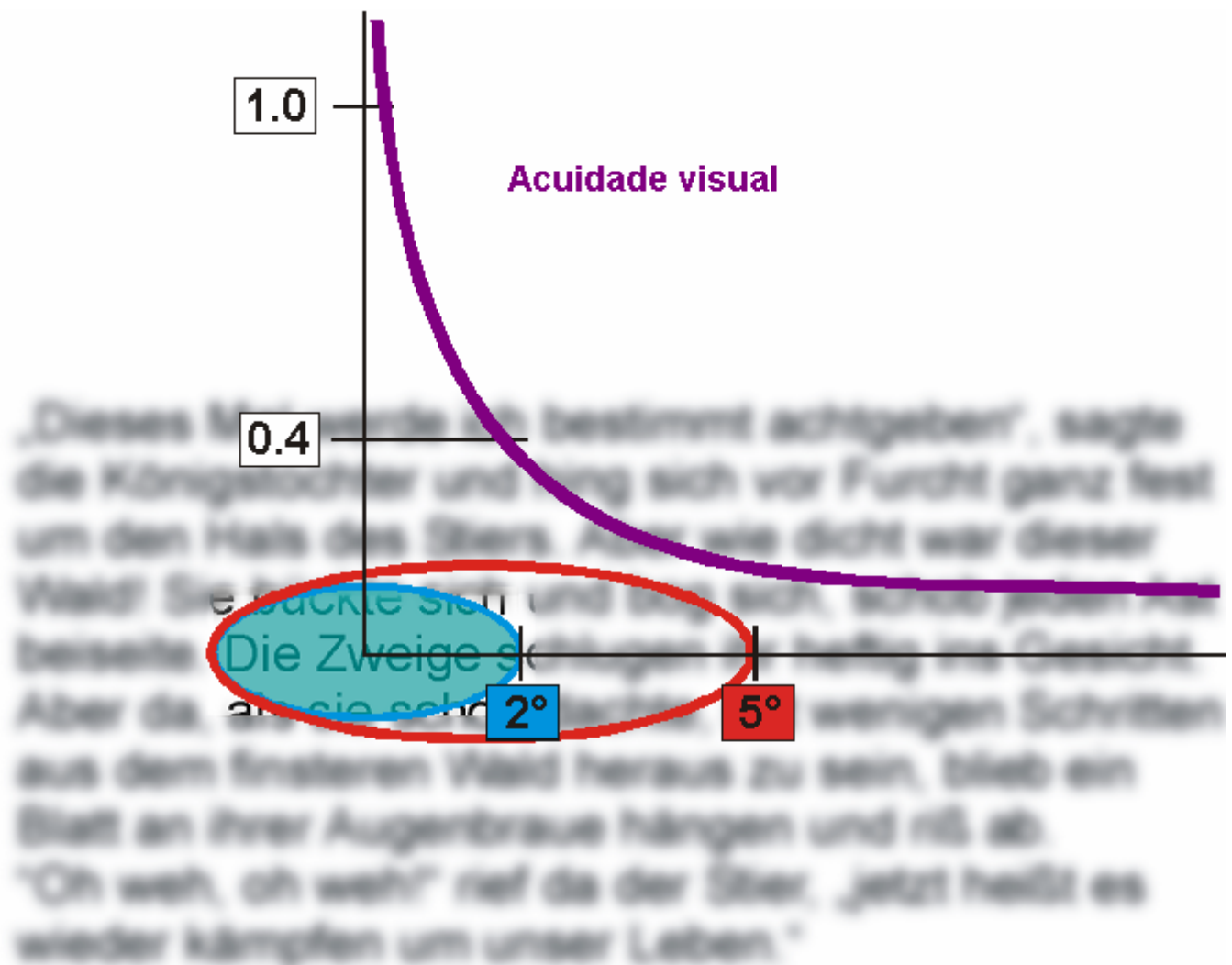


Figura 11: Acuidade visual em função da excentricidade e suas relações com a área do campo visual utilizada para a leitura.

A capacidade de leitura é então determinada, por um lado, pela resolução espacial da retina e, por outro, pela área mínima de percepção visual (Figura 11).

Durante o processo normal de leitura, são captados seqüencialmente grupos de letras. Para cada captura, o sistema oculomotor estabiliza a posição ocular durante um intervalo de tempo da ordem de 150 ms, para que a imagem contendo as letras possa ser visualmente e cognitivamente processada. Tal intervalo é denominado “fixação”, e sua duração é também dependente da presença ou não de escotoma central (BULLIMORE; BAILEY, 1995).

Entre as sucessivas fixações, são realizados movimentos sacádicos oculares. Estes movimentos são de alta velocidade e têm amplitude aproximada de 4° de

ângulo visual (BULLIMORE; BAILEY, 1995; MCCONKIE et al., 1988; MCCONKIE et al., 1989; RAYNER, 1998; RAYNER, 1998).

No fluxo normal de leitura de textos em línguas européias, os sacádicos são realizados da esquerda para a direita. Ao fim das linhas ocorrem os retornos, que são movimentos de maior amplitude, da direita para a esquerda, realizados para se encontrar o início da próxima linha. Alguns pequenos sacádicos corretores da esquerda para direita podem também ocorrer durante o processo.

A figura 12 denota uma estratégia normal de leitura monitorada com *eye tracking*. Através da detecção da pupila por processamento de imagem, esse equipamento determina a posição de fixação e possibilita o cálculo das propriedades dos movimentos sacádicos durante a leitura. Os números indicam a ordem das fixações e, sua cor, a direção do movimento realizado em seqüência. Em verde, estão representados os sacádicos para a direita e, em vermelho, os movimentos de retorno para o início da linha.



Figura 12: Estratégia normal de leitura monitorada com eye tracking. Os números representam a ordem das fixações: em verde, estão representadas fixações que são seguidas de sacádicos para a direita e, em vermelho, as que precedem movimentos de retorno para o início da linha.

Por fim, a leitura não se resume a um simples processo de reconhecimento contínuo de letras. Outrossim, ela pode ser entendida como resultado de uma complexa interação entre oculomotricidade, percepção visual e fatores cognitivos. Tipicamente, há um padrão oculomotor composto por fixações regulares seqüenciais e sacádicos ao longo de uma linha de texto.

1.3. DOENÇA DE STARGARDT

A degeneração macular de Stargardt foi descrita em 1909 pelo oftalmologista alemão Karl Stargardt (STARGARDT, 1909). Seu trabalho original descreveu sete pacientes de duas famílias que sofreram perda da visão central. A condição se manifestava no início na segunda década de vida e ambos os sexos eram afetados igualmente. Os pacientes eram filhos de pais normais, sugerindo uma herança autossômica recessiva e mostravam lesões maculares atróficas cercadas por *flecks* (pequenos pontos) amarelo-acinzentados na região perimacular (KAPADIA, 2000; WELEBER, 1994).

Cinquenta anos mais tarde, Rosehr (ROSEHR, examinou dois dos pacientes originais de Stargardt e notou que suas regiões maculares mostravam importantes alterações atróficas. Adicionalmente, um dos pacientes desenvolvera manchas na região perifoveal e ao longo das arcadas vasculares (KAPADIA, 2000).

Em 1962, Franceschetti propôs o termo “Fundus flavimaculatus” (FFM) para descrever um grupo de pacientes portadores de lesões retinianas amareladas com o padrão de rabo de peixe no pólo posterior e/ou manchas arredondadas, que se estendiam além ao equador do olho. Em 1965, Franceschetti e François publicaram 30 casos de FFM com detalhada descrição das manifestações clínicas da doença (FRANCESCHETTI; FRANCOIS, 1965).

Nenhum destes autores, entretanto, estabeleceu uma ligação definitiva entre a condição e a degeneração macular de Stargardt. Em 1975, François propôs que ambas seriam a mesma patologia, que poderia ser classificada em três diferentes subtipos: (1) Doença de Stargardt pura, (2) com lesões do tipo flavimaculadas na região perifoveal e (3) com lesões somente na periferia (FRANCOIS et al., 1975).

Posteriormente, estudos morfológicos e funcionais foram usados para melhor caracterizar as lesões em casos com diagnóstico de doença de Stargardt e Fundus flavimaculatus, porém sem sucesso na tentativa de diferenciar ou agrupar as duas condições (HADDEN; GASS, 1976; NOBLE; CARR, 1979).

A descoberta mais importante para a classificação dessas entidades como uma única doença veio dos estudos genéticos. Foi isolado o gene defeituoso em doença de Stargardt e de FFM no mesmo locus do cromossomo 1, mostrando que ambas as condições são manifestações fenotípicas diferentes da mesma alteração autossômica recessiva (ANDERSON et al., 1995; GERBER et al., 1998). Assim, tratemos as duas variantes somente pela nomenclatura clássica: doença de Stargardt.

A doença de Stargardt é a degeneração macular hereditária mais comum. Sua incidência é desconhecida, mas estima-se uma prevalência de entre 1 em 1.660 e 1 em 15.000, o que faz dessa doença a maior causa de degeneração macular que afeta o pigmento do epitélio retiniano nas duas primeiras décadas de vida. Os homens e as mulheres são afetados igualmente e não parece haver nenhuma predileção racial. No Brasil, acredita-se que existam aproximadamente 18.000 portadores de Stargardt na faixa etária entre 10 e 14 anos (Conselho Brasileiro de Oftalmologia).

Os pacientes queixam-se, inicialmente, da piora da visão, que é confirmada pela baixa da acuidade visual. Porém, mesmo os pacientes com acuidade visual igual a 1 minuto de arco, queixam-se de queda da qualidade da visão. A visão de cor nos estágios iniciais da doença é normal. Nictalopia, ou cegueira noturna, e perdas na periferia do campo visual são raramente anotadas.

Diversos autores relataram grandes intervalos de idade para o início dos sintomas. Klein e Krill, em 27 casos, encontraram início das manifestações entre 7 e 65 anos de idade (KLIEN; KRILL, 1967) e a revisão de Hadden, de 42 casos, encontrou idades entre 6 e 45 anos para o início dos sintomas (HADDEN; GASS, 1976).

A patogênese da doença de Stargardt está associada ao acúmulo de um lipopigmento em células do epitélio pigmentado da retina. Trata-se de uma substância análoga à lipofucsina. Sua alta concentração, principalmente em áreas foveais, está relacionada à deterioração das camadas posteriores da retina (EAGLE et al., 1980). O acúmulo deste pigmento no epitélio pigmentado pode ser evidenciado mesmo nas fases iniciais da doença. A área macular pode se apresentar com uma coloração alaranjada ou avermelhada e a coróide tem um padrão granuloso (Figura 14). Com a progressão da doença, o pólo posterior da retina pode então apresentar um padrão conhecido como bronze batido (Figura 13).

Como já mencionado, um sinal comum no curso inicial da doença é a presença de manchas (*flecks*) cinza-amareladas ao redor da mácula, na região perifoveal, as quais podem estar também presentes em regiões periféricas, acompanhando as arcadas vasculares. Os *flecks* são agregados de células do EPR, abarrotadas de lipofucsina (FEENEY, 1978). Podem variar em tamanho e formato, tendo sido descritos como arredondados, lineares e em formato pisciforme (rabo de peixe), medindo entre 100 e 200 μm . Nunca são tão circulares como uma drusa ou puntiformes quanto as lesões de degeneração albipunctata (Figura 14).

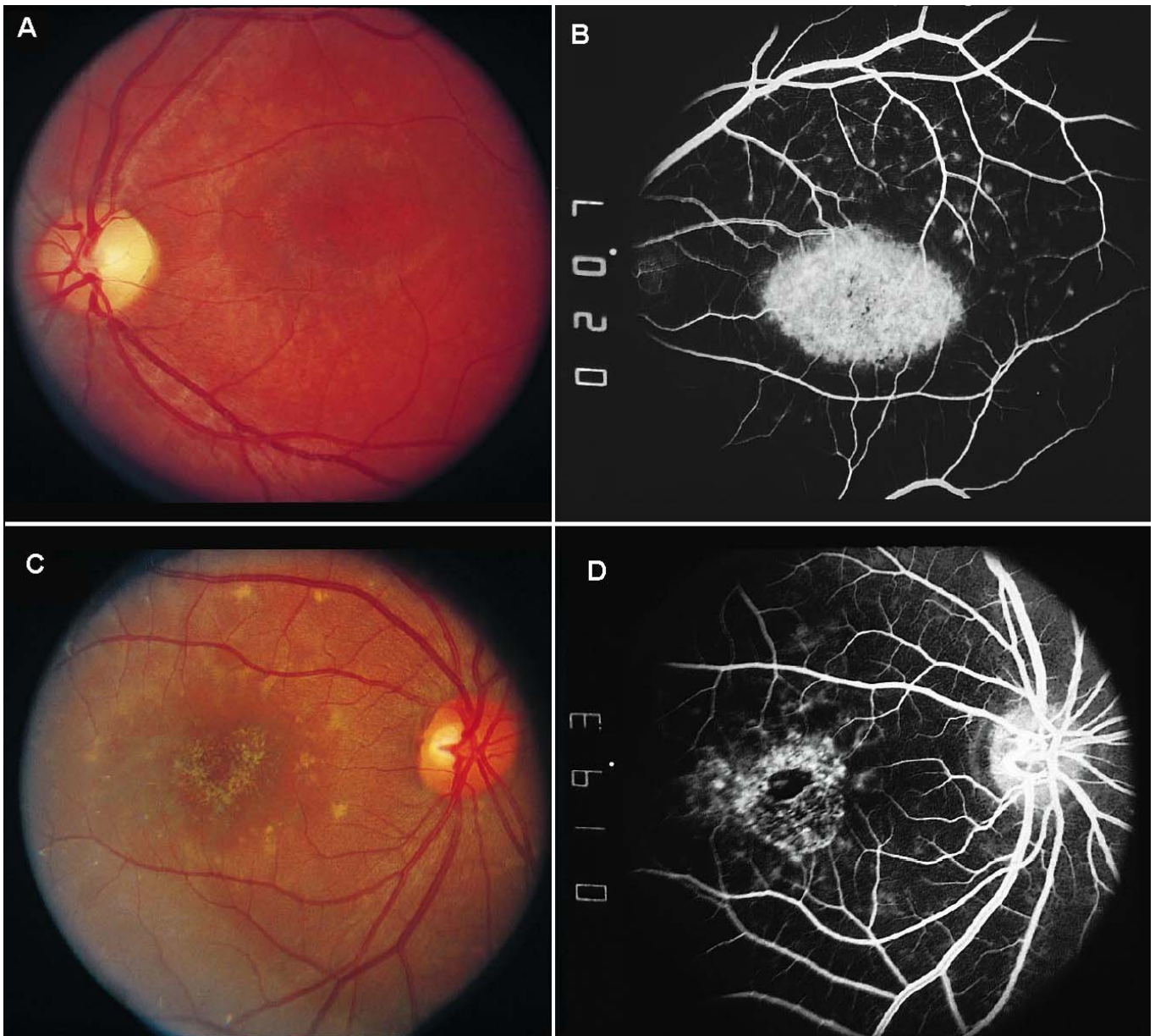


Figura 13: A e C – Fotografias de fundo de olho de paciente em estágio inicial da doença de Stargardt. Notar em A, a coloração vermelho-escura na região macular e a dificuldade na observação dos detalhes coroidais. Em C, o padrão de bronze-batido e alguns flecks perifoveais e próximos às arcadas vasculares. B- Angiografia de fluoresceína mostrando o “silêncio coroideano” e a área macular com hiperfluorescência correspondente ao olho em A. Em D, angiografia correspondente ao olho de C (KAPADIA, 2000).

Um dos exames mais importantes na avaliação clínica de pacientes com anomalias maculares é a angiografia fluoresceínica, de suma importância para o diagnóstico da doença de Stargardt.



Figura 14: Fotografia de ambos os olhos do mesmo paciente mostrando os flecks perifoveais seguindo as arcadas vasculares. O olho direito (fotografia da esquerda) apresenta um padrão macular de bronze batido (KAPADIA, 2000).

Nas fases iniciais da angiografia fluoresceínica, o exame exhibe o denominado “silêncio de coróide”, caracterizado pela ausência de fluorescência da coróide. Isto é causado pelo bloqueio à passagem da luz pelas células do EPR intactas, contendo lipofucsina. A ausência da fluorescência coroideana se estende também na periferia da retina. Por outro lado, com a completa atrofia das células onde a concentração da lipofucsina é máxima (região macular), o exame mostra hiperfluorescência, causada pela ausência do EPR.

Em casos mais avançados, a angiografia pode evidenciar a completa atrofia da coróide e do EPR, o que resulta na visualização dos grandes vasos coroideanos.

A presença dos *flecks* causa um bloqueio na fluorescência desta área durante as fases iniciais e tardias do exame. Na maioria dos casos, ocorre hiperfluorescência entre os *flecks* (BITHER; BERNES, 1988; HADDEN; GASS, 1976).

As perdas funcionais são variáveis e estão relacionadas à forma de apresentação e ao estágio evolutivo da doença. Com a evolução da patologia, o

exame de campo visual mostra, na maioria dos casos, um escotoma central (ARMSTRONG et al., 1998). O tamanho, localização e densidade do escotoma são fatores determinantes na condição visual dos pacientes. Pode haver acometimento periférico, mais freqüente nos casos de Fundus flavimaculatus (MANSOUR, 1992).

Não há tratamento conhecido para a doença. A compreensão das características de suas limitações funcionais é, portanto, crucial, pois a esses doentes restam os auxílios ópticos e programas de reabilitação, que devem otimizar o uso das suas área retinianas saudáveis (TRAUZETTEL-KLOSINSKI; HAHN, 2003).

1.4. LEITURA COM ESCOTOMA CENTRAL

Pacientes com escotoma central, como os portadores da doença de Stargardt, desenvolvem estrategicamente, ou após treinamento, um método adaptativo para ler, usando uma área de retina diferente da foveolar (NILSSON; FRENNESSON; NILSSON, 2003; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; HAHN, 2003; VON NOORDEN; MACKENSEN, 1962).

A Figura 15 mostra em “A” a visualização normal de um texto com fixação central. Em “B”, é representado o escotoma central, impossibilitando a leitura. Em “C”, o novo local de fixação, com a capacidade de leitura readquirida. Notar que o texto em “C” aparece em aumento, pois suas dimensões devem ser aumentadas, de acordo com as limitações de resolução das áreas na periferia da fóvea (WERTHEIM, 1894; ABDELNOUR; KALLONIATIS, 2001).

O novo local de fixação torna-se o novo centro do campo visual, deslocando o escotoma para a periferia no exame campimétrico (WHITTAKER; BUDD; CUMMINGS, 1988). A nova área de fixação na retina é conhecida como “local

preferido na retina” (*Preferred Retinal Locus* – PRL) e se torna o novo centro do campo visual.

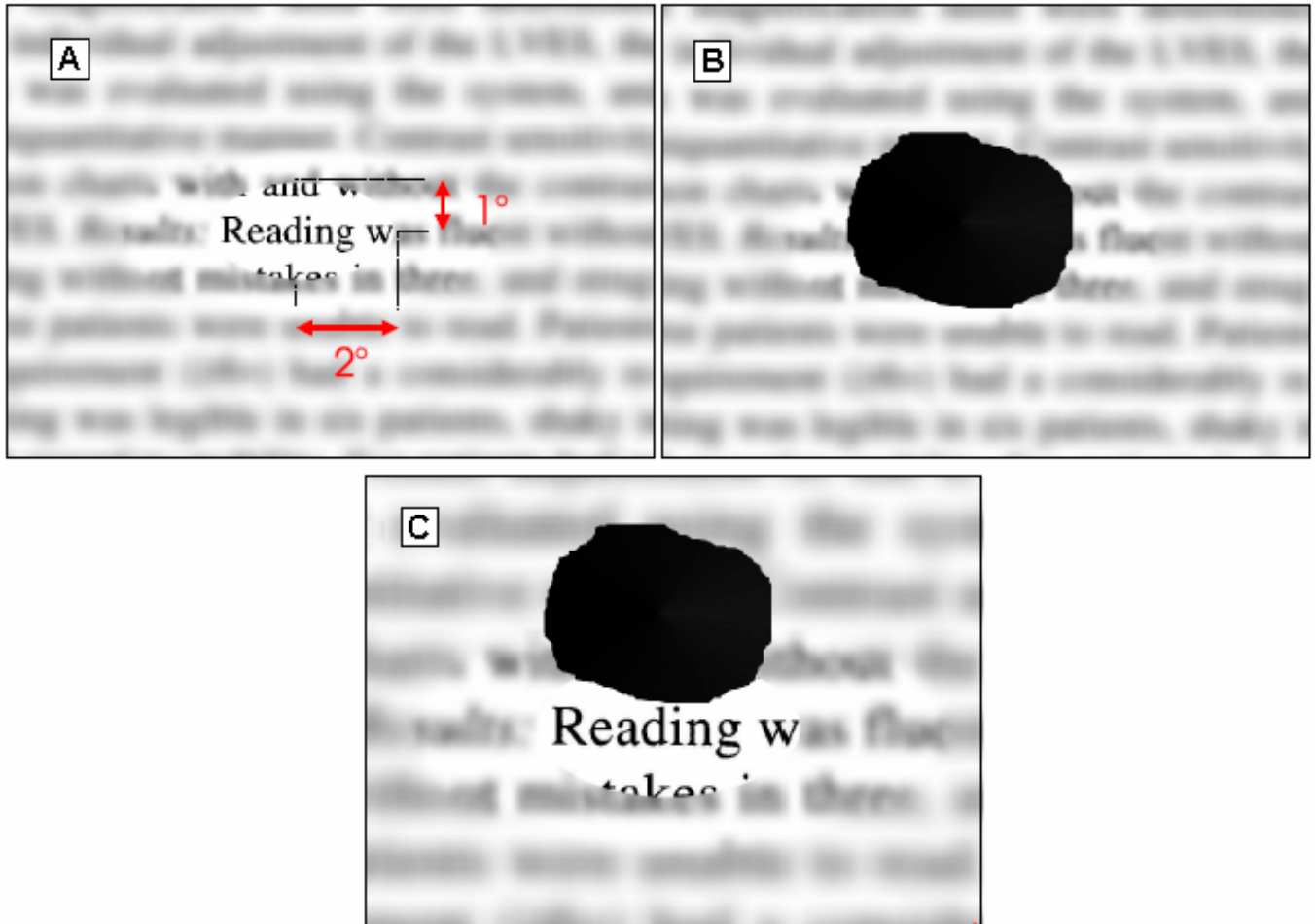


Figura 15: Visualização de um seguimento de texto por um leitor. Em A, ausência de escotoma central. B, presença de escotoma central. C, presença de escotoma, porém em fixação excêntrica.

O fenômeno de fixação excêntrica pode ser demonstrado e avaliado com o exame campimétrico, usando o deslocamento da posição do escotoma central e / ou usando a mudança de posição do escotoma natural de referência, a mancha cega (AULHORN; DURST, 1987; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1997).

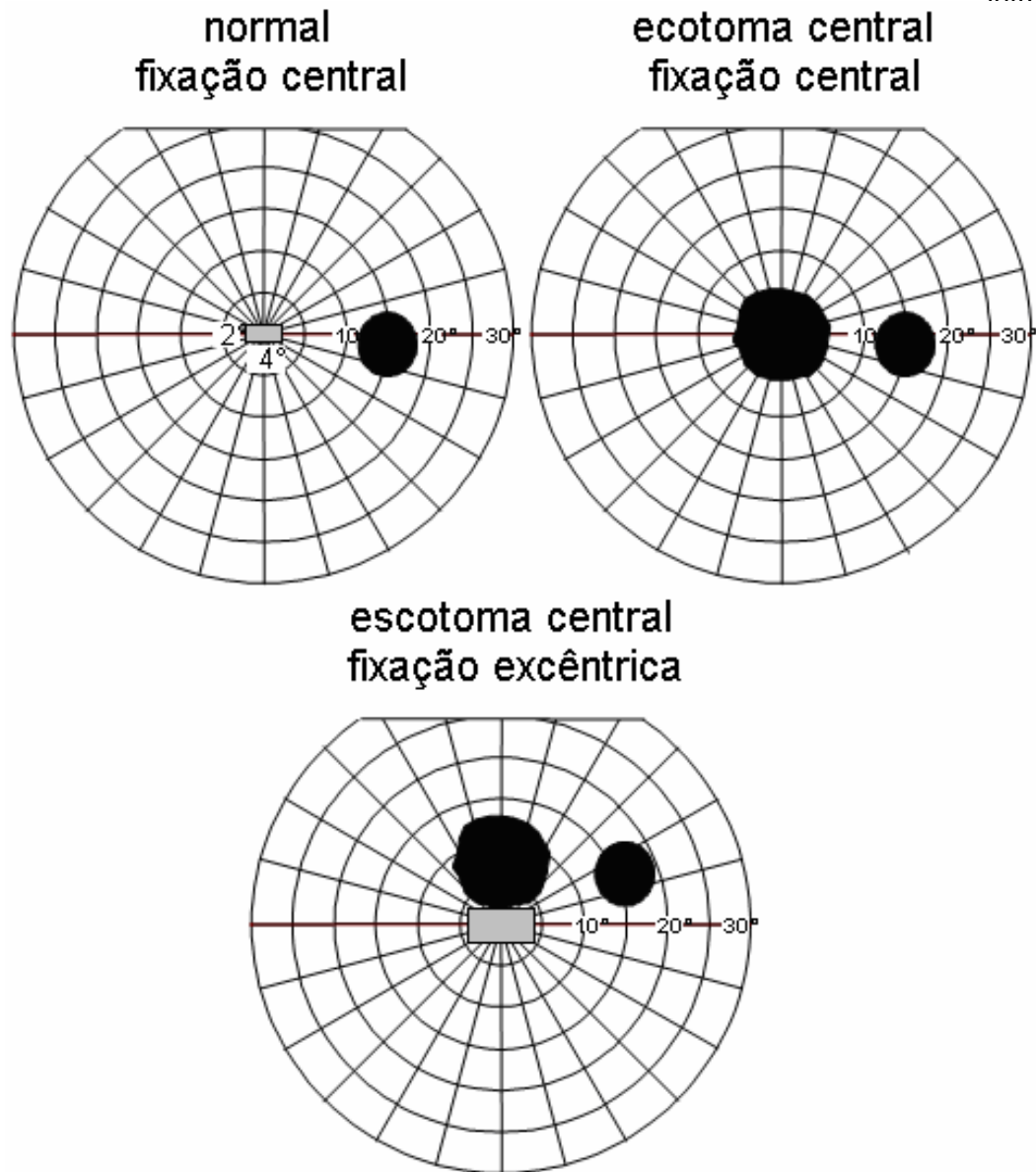


Figura 16: Área do campo de visão utilizada no processo de leitura, representada em um exame de campimetria. Podem ocorrer três variantes: a normal, com fixação central e ausência de escotoma; a presença de escotoma central com fixação central, condição que impossibilita a leitura; e, por fim, o desenvolvimento de fixação excêntrica na presença de escotoma central. Notar que a nova área de fixação se torna o novo centro do campo visual e que a mancha cega se desloca paralelamente ao escotoma (TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994).

As relações entre o processo e a estratégia de leitura utilizadas por pacientes com escotoma central e a posição e características da nova área de fixação têm sido intensamente estudadas nos últimos anos. Está clara a importância da compreensão das propriedades deste fenômeno para a otimização da estratégia de reabilitação dos pacientes com doença macular (CHAPARRO; YOUNG, 1993; DERUAZ et al.,

2002; FINE; RUBIN, 1999; FINE; RUBIN, 1999; FLETCHER; SCHUCHARD; WATSON, 1999; GUEZ et al., 1993; PETRE et al., 2000; RAASCH; RUBIN, 1993; RAYNER; BERTERA, 1979; TIMBERLAKE et al., 1986; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994).

Alguns autores descreveram propriedades relevantes do padrão de fixação em doença de Stargardt (MORI et al., 2001; ROHRSCHNEIDER et al., 1997; SUNNESS et al., 1996), porém, algumas questões sobre a localização espacial e o seu desenvolvimento cronológico permanecem pendentes.

3. OBJETIVOS

- Determinar as características espaciais e cronológicas do desenvolvimento de fixação excêntrica em pacientes com doença de Stargardt.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram avaliados todos os prontuários de pacientes com a forma clássica da doença de Stargardt (ausência de Fundus flavimaculatus) do Hospital de Olhos da Universidade de Tübingen, Alemanha. No total, foram consultados os arquivos de 175 pacientes que realizaram exame de campimetria entre os anos de 1957 e 2004, devido a maculopatia por doença de Stargardt. Destes, 83 eram homens (47%). A tabela 1 relaciona a distribuição da idade (primeira consulta) em função do sexo.

Tabela 1: Distribuição da idade dos pacientes do sexo masculino e feminino na primeira consulta.

		Idade (anos)				Idade (anos)	
Quantil		Homens	Mulheres			Homens	Mulheres
100.0%	máximo	49	50	Média		27,23	28,64
99.5%		49	50	DP		10,71	10,83
97.5%		48	49	95% > média		29,57	30,88
90.0%		41	45	95% < média		24,89	26,40
75.0%	quartil	36	36	número		83	92
50.0%	mediana	28	29				
25.0%	quartil	19	21				
10.0%		13	12				
2.5%		8	10				
0.5%		7	9				
0.0%	mínimo	7	9				

DP (desvio padrão); EP (erro padrão da média)
Intervalos de confiança:
95% > (superior à média)
95% < (inferior à média)

Em apenas um paciente a campimetria foi realizada em um dos olhos. Nos 349 olhos que compõem a amostra, foram realizados 802 campos visuais, sendo que 77 desses (9,6%) não foram avaliados, pois a mancha cega não pode ser evidenciada, restando um total de 725 campos visuais. Em 151 olhos (21%), foi feito apenas um campo, ao passo que em 82 foram realizados pelo menos três campos visuais (Tabela 2).

A análise das campimetrias permitiu a divisão do padrão de fixação em três grupos: Central, Central-Excêntrico e Excêntrico. No grupo "Central" (C), foram incluídos os olhos que apresentavam fixação central no seu primeiro campo visual e

mantiveram tal condição nas consultas seguintes (153 olhos - 44% do total). No grupo “Central-Excêntrico” (CE), foram incluídos aqueles que apresentaram fixação central em seu primeiro campo visual e fixação excêntrica em consulta subsequente (80 olhos - 23% do total). E, finalmente, no grupo “Excêntrico” (E), os olhos que já apresentavam fixação excêntrica desde a primeira consulta. (116 olhos – 33% do total).

Tabela 2: Distribuição de campos visuais realizados na amostra estudada de 349 olhos com doença de Stargardt.

Número de olhos	Número de campos realizados
151	1
116	2
43	3
17	4
6	5
6	6
2	7
7	8
1	9

3.2 – Métodos

3.2.1 – Campimetria

Todos os campos visuais foram realizados pela denominada “campimetria de Tübingen” (Figura 17), que permite um exame com alta resolução nos 30° centrais do campo visual.

Foram incluídos exames realizados com perimetria manual e automática. Com o perímetro de Tübingen, a perimetria manual é feita com a estratégia denominada “perimetria cinética”, utilizando-se o conceito cinético de linhas de isossensibilidade, ou seja, áreas concêntricas ao local de fixação e que apresentam a mesma sensibilidade. A automática, por sua vez, determina a sensibilidade

estática de 148 pontos, distribuídos estrategicamente nos 30° centrais da visão (Figura 18).



Figura 17: O campímetro de Tübingen, a esquerda o equipamento automático e a direita o campímetro manual.

Ambas as estratégias determinam com precisão a posição da mancha cega, na estratégia manual utiliza-se, como marca de fixação, um ponto luminoso (320 cd/m^2) de 30 minutos de arco de diâmetro, enquanto na estratégia automática a marca de fixação é composta por quatro pontos luminosos (320 cd/m^2) dispostos a 2° de distancia entre eles e em forma de diamante. Em ambos o fundo apresenta luminância de 3.2 cd/m^2 . Os pontos de teste mediam 10 minutos de arco.

A técnica estática de perimetria automática foi realizada com a estratégia denominada *Threshold* (Figura 18), que determina a sensibilidade máxima para cada

ponto, ou, em outras palavras, avalia a menor luminosidade possível de ser discriminada.

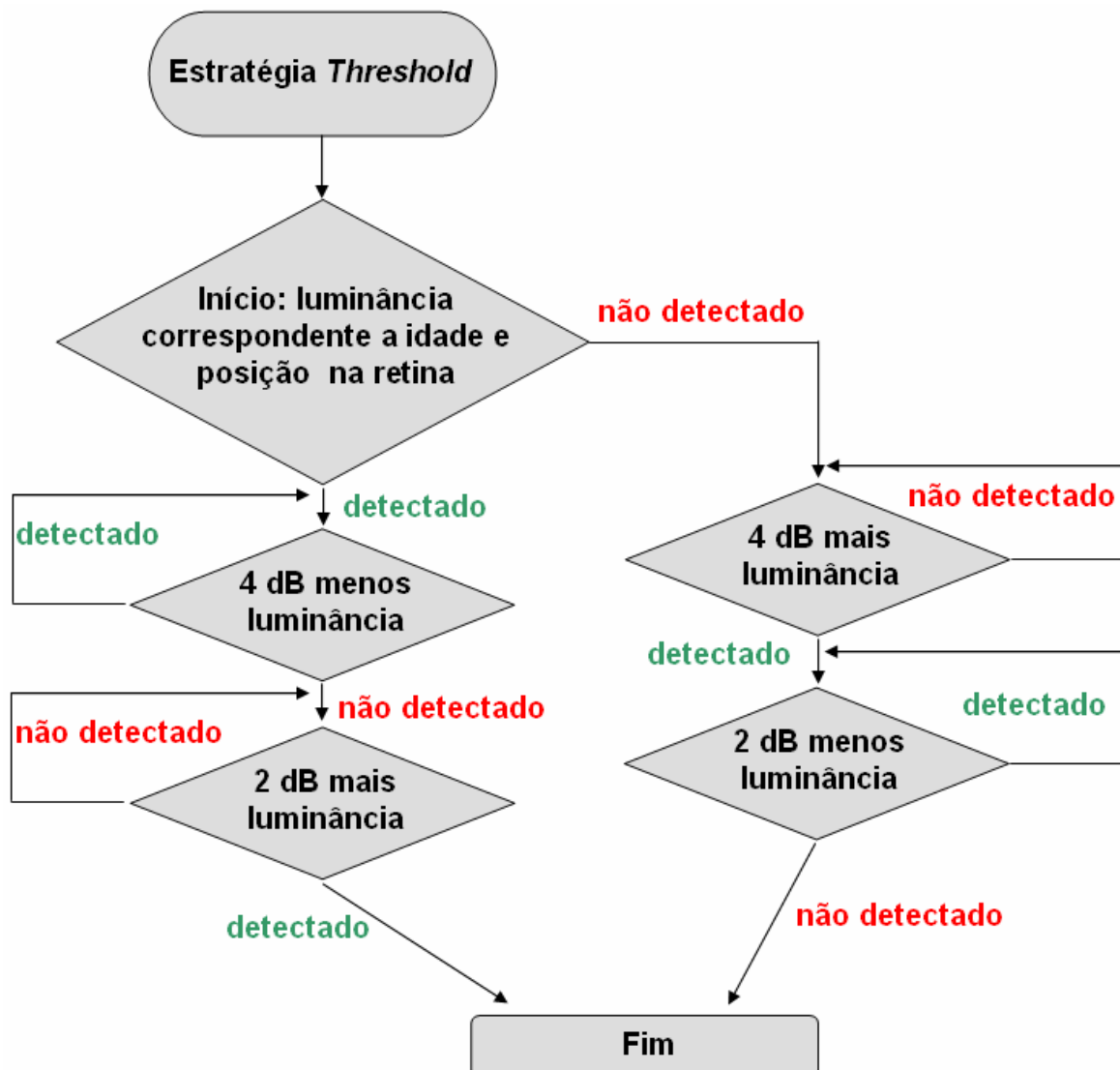


Figura 18: A estratégia Threshold: Cada ponto é testado inicialmente levando-se em conta a sua sensibilidade correspondente, dependendo da sua posição no campo visual e a idade do paciente.

A Figura 19 ilustra exames realizados em pacientes com escotoma central, em fixação central e excêntrica, feitos com as duas estratégias.

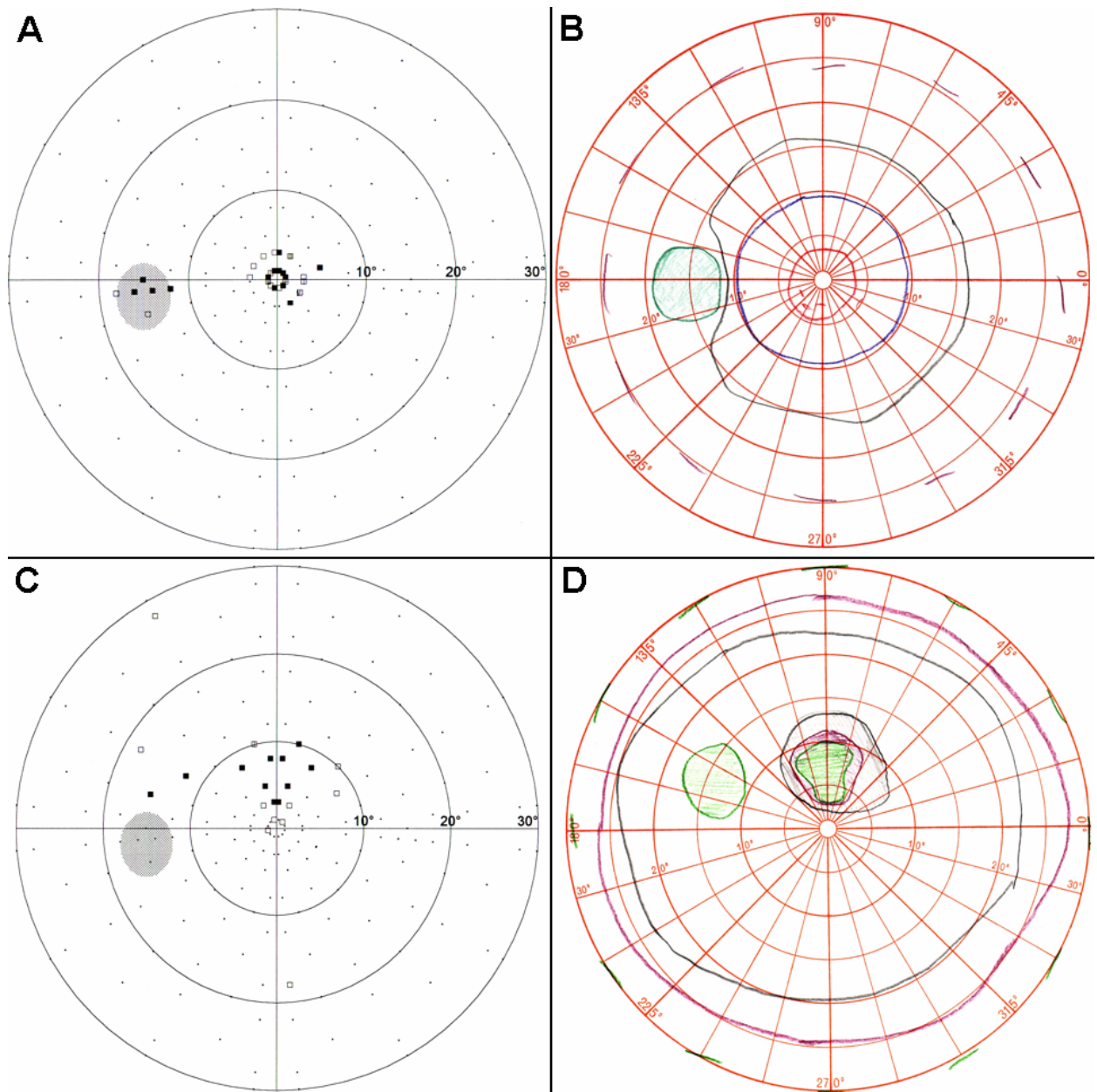


Figura 19: Em A e C os exames foram realizados com campimetria automática, técnica estática. Em A, apesar do já evidenciado escotoma central, a fixação é central. Notar os pontos de baixa sensibilidade (pretos) posicionados na posição normal da mancha cega e na área central do campo. Em C, ocorreu um deslocamento para cima, tanto da posição do escotoma central quanto da mancha cega. O mesmo fenômeno pode ser avaliado com a perimetria cinética manual. A mancha cega é pintada em verde manualmente. Em B, nota-se seu posicionamento no local original, enquanto em D constata-se seu deslocamento para cima.

3.2.2. Determinação do local de fixação

Os exames campimétricos foram então digitalizados com o auxílio de um *scanner* comercial (CanoScan 3000 ex) e armazenados em um banco de dados Paradox ®, programado em ambiente Delphi 5.0 especificamente para este trabalho.

Para medir os deslocamentos da posição da mancha cega ou do escotoma central, foi escrita uma rotina de processamento semimanual, demonstrada na Figura 20. O procedimento de medida consiste no alinhamento da posição da mancha cega do exame a ser medido com a de uma imagem semitransparente (azul claro), que contém as posições originais da mancha cega e do centro do campo visual. Enquanto a imagem é deslocada, o software registra sua variação de posicionamento.

Antes de cada medida foi realizada uma calibração para a exata equivalência das distâncias nas imagens. Este procedimento foi repetido para todos os 725 exames avaliados.

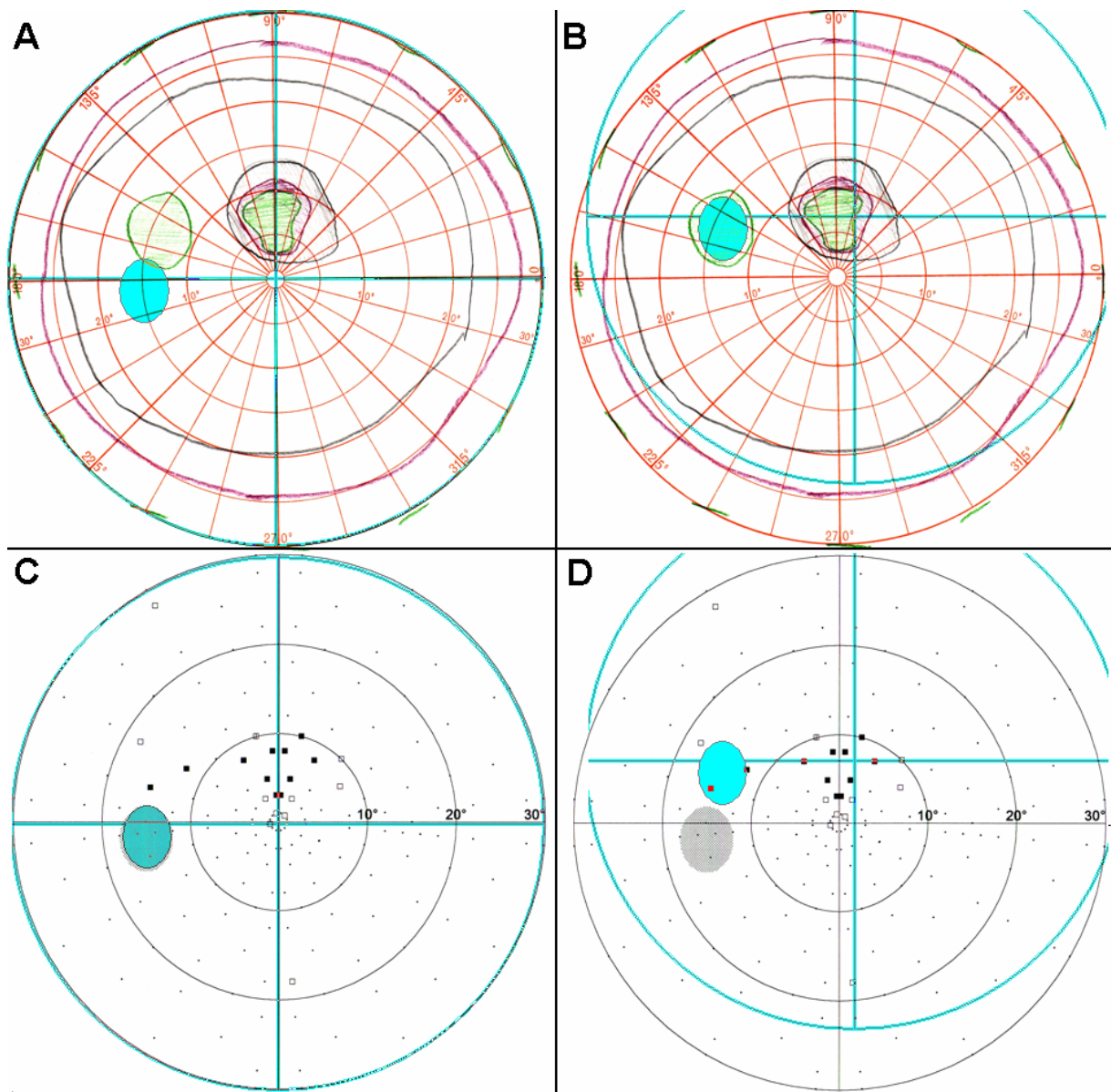


Figura 20: Em A e C os exames foram sobrepostos por uma imagem semitransparente (em azul-claro), contendo a posição original da mancha cega e calibrada para as dimensões do exame. Em B e D essa imagem foi deslocada manualmente (com o auxílio de um mouse acoplado ao computador), até ser alinhada à nova posição da mancha cega.

3.2.3. Análise estatística

Os dados foram analisados com técnicas de estatística descritiva clássica, ou seja, histogramas, gráficos de dispersão e mapas de densidade. Para comparações

de variáveis contínuas entre os 3 grupos estudados, foi usada análise de variância unifatorial. Diferenças consideradas estatisticamente significativas obtiveram $p < 0,05$.

Para se estimar probabilidades da ocorrência de fixação excêntrica no curso da doença, foi utilizada a estimativa de sobrevida, feita com o método do produto limite (Kaplan-Meier), com posterior interpolação de uma curva exponencial pelo método dos mínimos quadrados.

4. RESULTADOS

4.1. Simetria ou bilateralidade

A grande maioria dos pacientes estudados, 140 do total de 175 casos (80%), apresentou simetria no padrão temporal da fixação nos dois olhos durante o período avaliado. Conseqüentemente, os olhos destes pacientes pertenceram ao mesmo grupo.

Em 20% da amostra houve assimetria de fixação, ou seja, um olho pertencia a um dos 3 grupos estudados e o olho contralateral a outro grupo. Em 6 % dos pacientes foi observada fixação central, que se manteve durante todo o período em um dos olhos, porém, fixação excêntrica no olho contra-lateral desde a primeira consulta. Em 7 % foi observada a fixação central em ambos os olhos durante a primeira avaliação, porém um dos olhos apresentou fixação excêntrica no decorrer do seguimento. Os demais 7 % apresentaram, na primeira consulta, fixação excêntrica em um dos olhos e central no olho contra-lateral, mas foi observada fixação excêntrica no segundo no decorrer do seguimento. A tabela 3 resume os resultados.

Tabela 3: Assimetria interocular de fixação na amostra estudada

Olho A	Olho B	Frequência (% da amostra)
Central	Central→Excêntrica	7
Central	Excêntrica	6
Central→Excêntrica	Excêntrica	7

4.2. Idade nos diferentes grupos

A média ($\pm$ DP) de idade do grupo “Central” no ato da primeira consulta foi de 27 anos ($\pm$ 11 anos), a do grupo “Central-Excêntrica” 25 anos ($\pm$ 11 anos) e a do grupo “Excêntrica”, 28 anos ($\pm$ 10 anos) (Figura 21).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades dos pacientes dos diferentes grupos na primeira consulta ($F = 0,81$; $p = 0,44$).

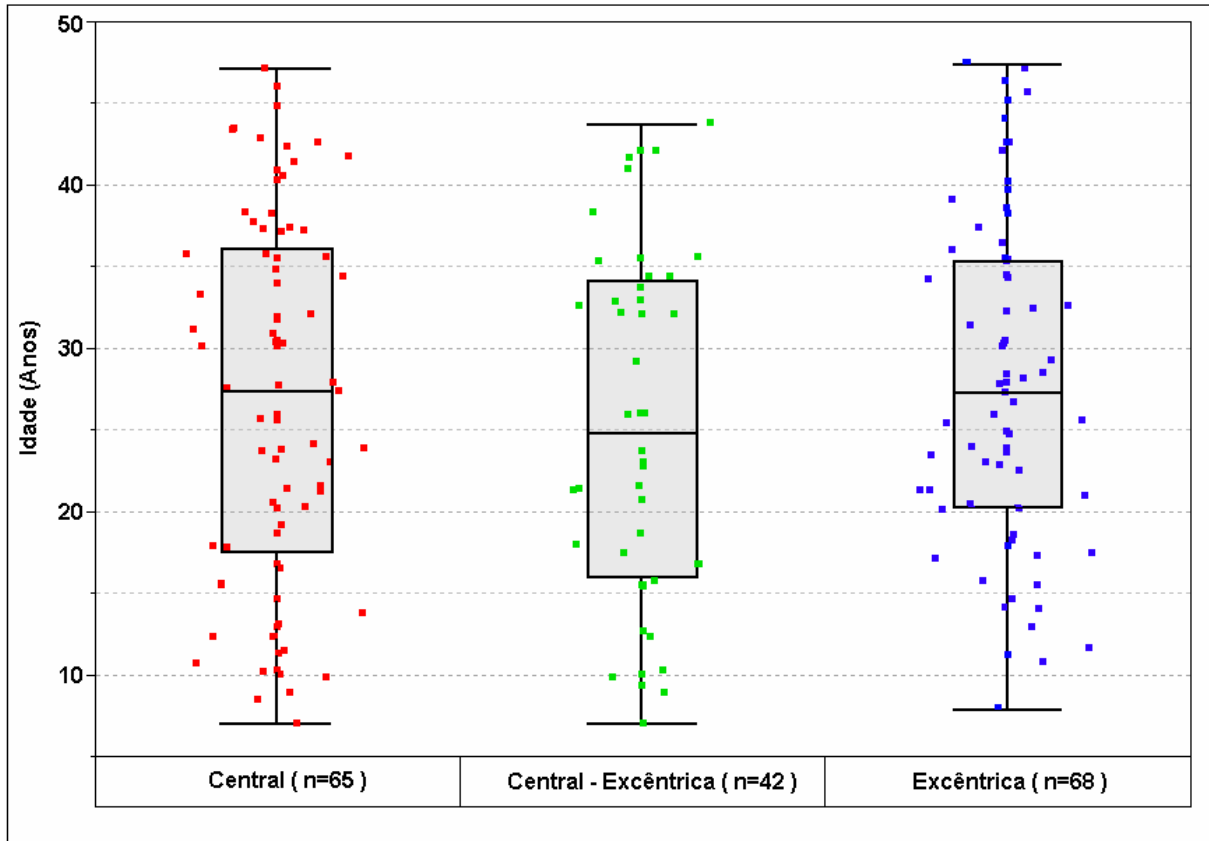


Figura 21: Distribuição das idades dos pacientes dos três grupos no ato da primeira consulta. Os pontos representam as idades (pontos vermelhos pertencem ao grupo “Central”, verdes ao grupo “Central-Excêntrica” e azuis ao grupo “Excêntrica”). As linhas horizontais dos diagramas resumizam as distribuições: no retângulo central elas representam o percentil 75%, a mediana e o percentil 25% e as linhas nas extremidades superiores e inferiores das astes realçam os valores mínimos e máximos.

4.3. Acuidade Visual

A análise da acuidade visual mostrou que havia diferença entre os grupos ($F = 29,06$; $p < 0,0001$). Como era de se esperar, o teste de Tukey revelou que no grupo “Excêntrica” as acuidades visuais eram significativamente piores do que as dos outros dois grupos (Figura 22). Com efeito, a média do Log do ângulo mínimo de

resolução (LogMAR) nos olhos que apresentam fixação central foi de 0,45 (AV = 0,35), enquanto nos que fixavam excentricamente esse valor foi de 0,82 (AV = 0,15).

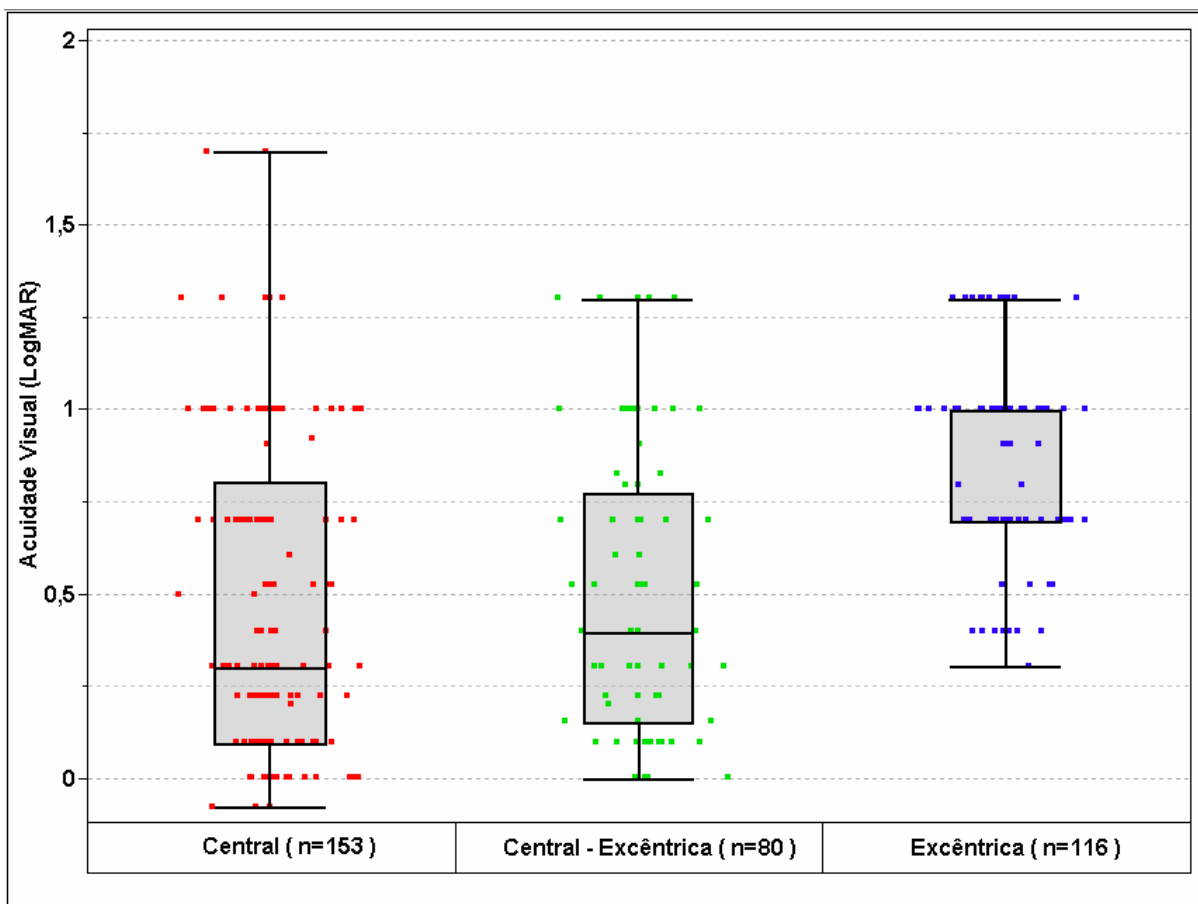


Figura 22: Acuidade visual (LogMAR) no ato da primeira consulta, comparação entre os grupos. Os pontos representam as acuidades visuais (pontos vermelhos pertencem ao grupo “Central”, verdes ao grupo “Central-Excêntrica” e azuis ao grupo “Excêntrica”). As linhas horizontais dos diagramas sumarizam as distribuições: no retângulo central elas representam o percentil 75%, a mediana e o percentil 25% e as linhas nas extremidades superiores e inferiores das astes realçam os valores mínimos e máximos.

Considerando-se somente os pacientes do grupo “Central-Excêntrica”, nos quais a transição entre fixação central e excêntrica foi documentada, houve uma piora progressiva na acuidade visual durante o seguimento, comparando com os demais grupos, que mantiveram acuidade visual constante. A Figura 23 mostra a evolução da acuidade visual em LogMAR dos pacientes do grupo “Central-Excêntrica”.

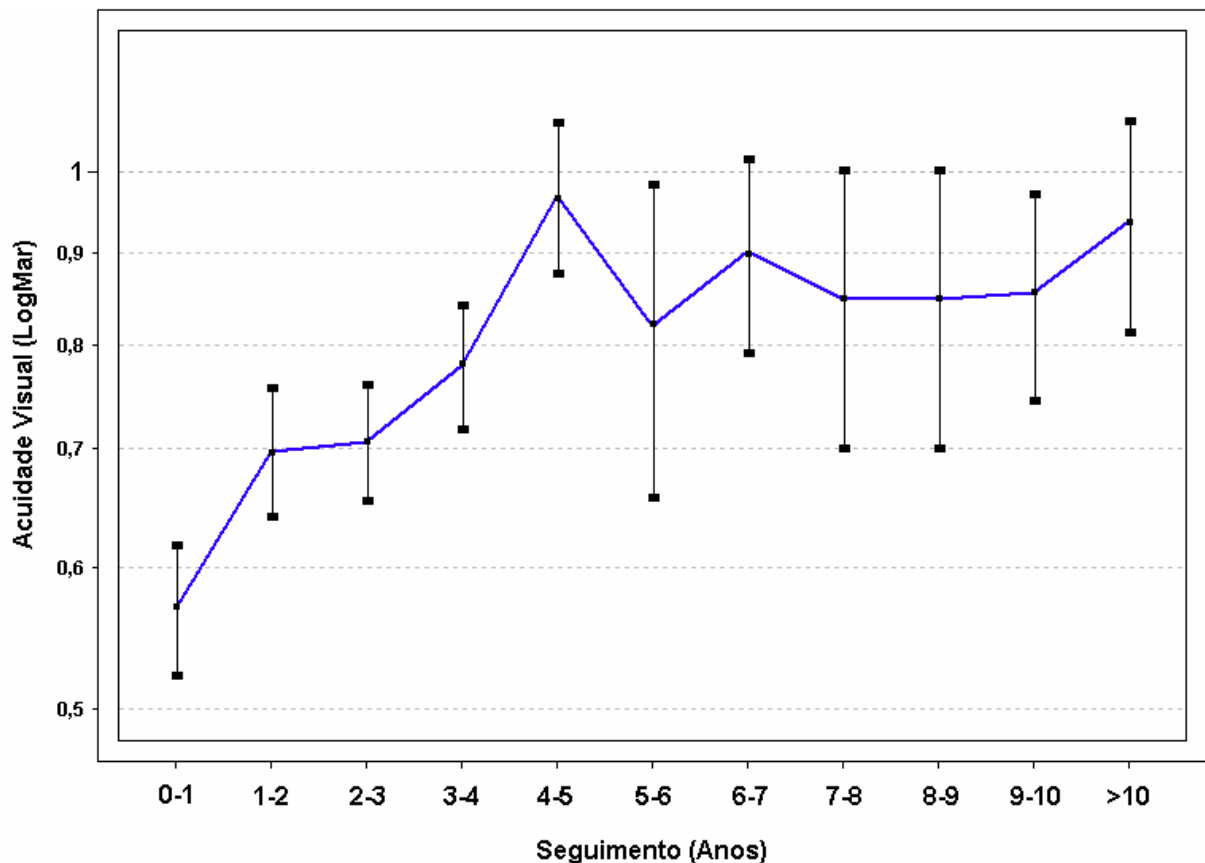


Figura 23: Acuidade visual (LogMAR) dos pacientes do grupo “Central-Excêntrica” em função do tempo de seguimento. A abscissa representa o tempo agrupado em intervalos de 1 ano. A linha azul conecta as médias das acuidades visuais e as linhas horizontais os intervalo de confiança de 95%.

4.4. Tempo para desenvolvimento de fixação excêntrica

A metade dos olhos do grupo “Central-Excêntrica”, que na primeira avaliação fixavam centralmente, mudou seu local de fixação na retina em 2,8 anos após o último campo visual com fixação central.

A Figura 24 apresenta a estimativa da probabilidade da ocorrência de fixação excêntrica em relação ao tempo desde o último campo visual com fixação central. A curva exponencial foi ajustada com taxa de correlação $r=0,96$.

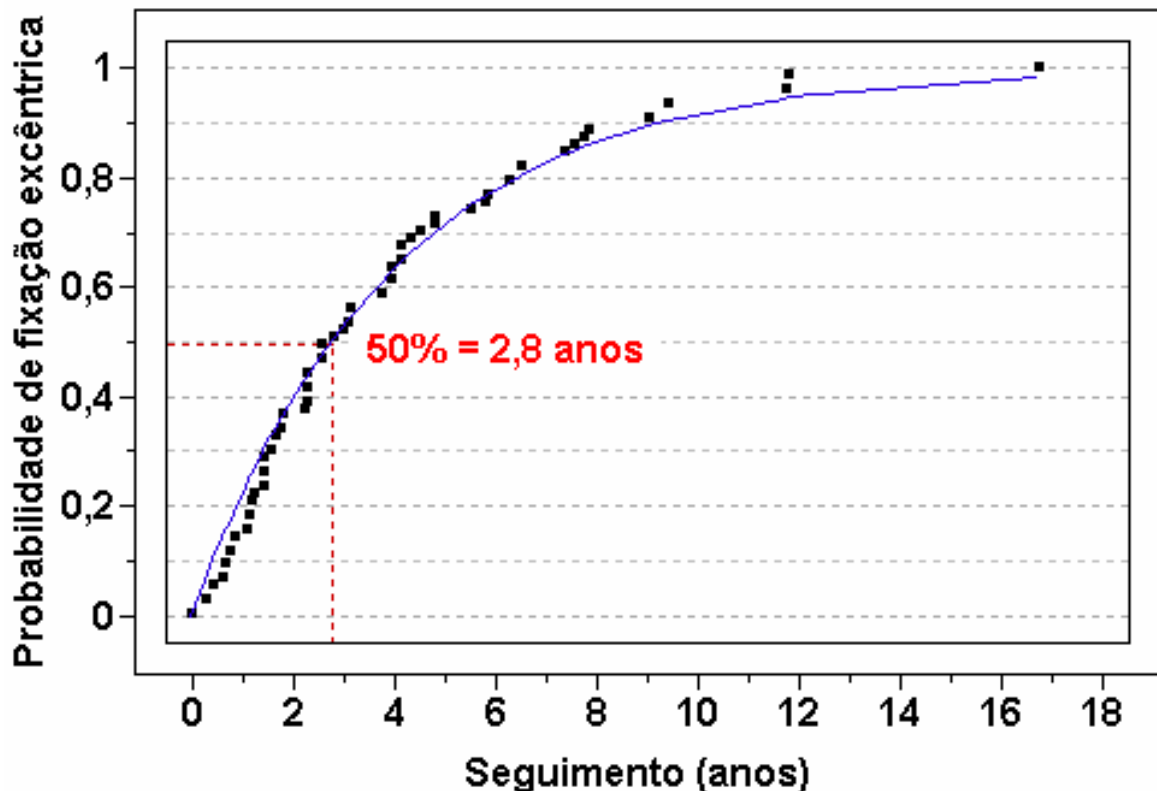


Figura 24: Tempo de seguimento estimado para o desenvolvimento de fixação excêntrica. Os pontos pretos representam a probabilidade de fixação excêntrica pelo tempo de seguimento, enquanto a linha azul é o traçado de uma função exponencial usada ($r^2 = 0,96$). A linha vermelha tracejada realça que em 2,8 anos após a última consulta com fixação central, 50 % dos olhos do grupo “Central-Excêntrica” apresentaram fixação excêntrica.

4.5. Local de fixação

Analisando-se os campos visuais de todos os olhos que apresentaram fixação excêntrica, foi observado que 78% dos olhos (39% dos olhos direitos e 39% dos olhos esquerdos) apresentaram seus escotomas deslocados superiormente nos mapas perimétricos, o que significa fixação no quadrante superior da retina. Outros 10% (1% dos olhos direitos e 9% olhos esquerdos) tiveram o escotoma deslocado para a direita (fixação à direita da mácula na retina), 9% para a esquerda (fixação à esquerda da mácula na retina) (6% dos olhos direitos e 3% olhos esquerdos) e 3% (1% olhos direitos e 2% olhos esquerdos) deslocaram os escotomas inferiormente ou fixaram com a porção inferior da retina. A Figura 25 mostra os *loci* de fixação por

meio de linhas de densidade. As linhas de contorno dividem áreas com 10% de diferença de densidade de pontos. O gráfico apresenta ainda os respectivos histogramas de contagem de pontos nos quadrantes.

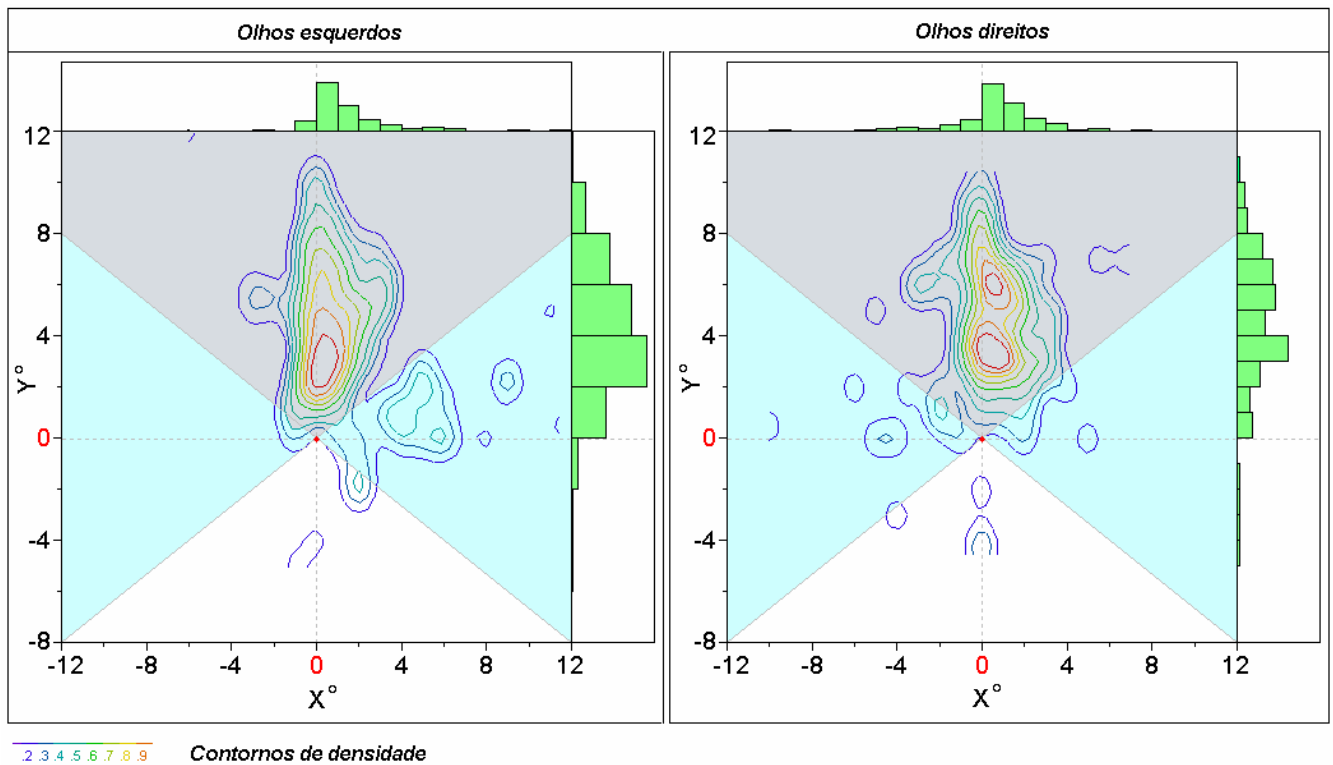


Figura 25: Densidades de pontos de fixação excêntrica nos campos visuais. As linhas dividem áreas onde a diferença de densidade é 10% e os histogramas denotam a contagem de pontos nos quadrantes.

4.6. Estabilidade temporal do padrão de fixação excêntrica

Após os pacientes apresentarem fixação excêntrica, nenhum voltou a ter campo visual com fixação central em exames subseqüentes (total = 176 olhos). Comparando-se consecutivos exames, houve pequena variação na posição do local de deslocamento do escotoma no campo visual. A distância média entre duas medidas consecutivas foi 2° (desvio padrão $\pm 1,6$; máximo=8°). Dividindo-se o campo visual em oito setores (Figura 26 - A), observou-se que durante o seguimento 67% dos olhos mantiveram local de deslocamento do escotoma somente em um setor,

enquanto 21% realizaram transições entre os setores superior e superior-direito, 6% entre superior e superior-esquerdo e somente 7% dos olhos realizaram outras transições (figura. 26 - B).

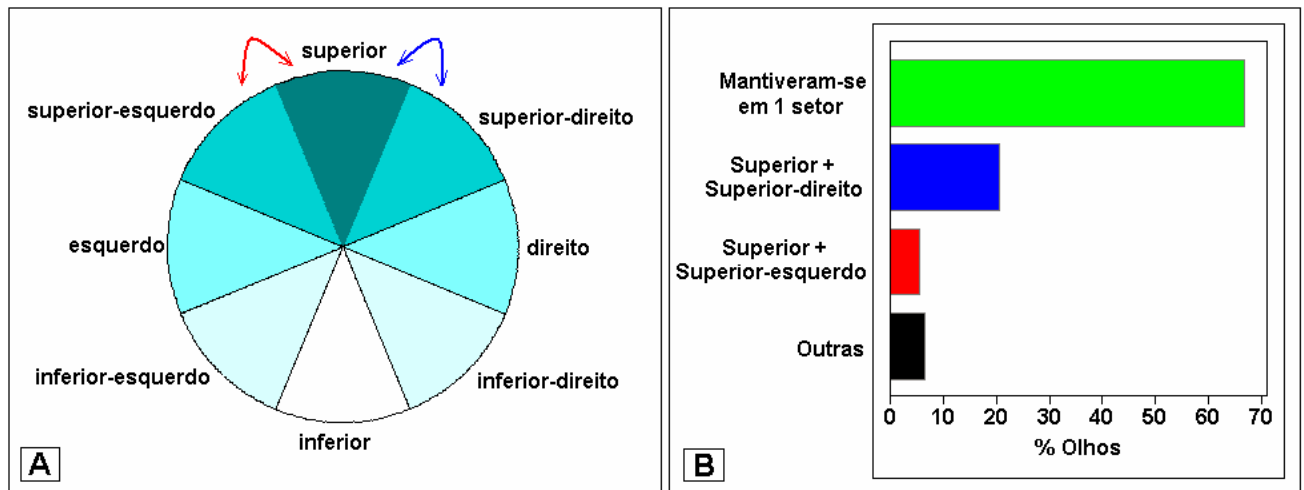


Figura 26: A - Divisão do campo visual em 8 setores. B – distribuição dos olhos que se mantiveram somente em um setor ou realizaram transições.

5. DISCUSSÃO

Apesar da grande variabilidade de apresentação clínica da doença de Stargardt (GERTH et al., 2002), avaliações morfológicas e psicofísicas da evolução clínica dos pacientes mostraram que no decorrer do tempo há o desenvolvimento de um denso escotoma central (ARMSTRONG et al., 1998; KAPADIA, 2000; NOBLE; CARR, 1979; ROHRSCHEIDER et al., 1997; SUNNESS et al., 1996; WELEBER, 1994).

Este escotoma difere, quanto ao desenvolvimento, do apresentado pelos pacientes com outras maculopatias, tais como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a provocada pelo uso de cloroquina, ou mesmo outras condições congênitas, como a degeneração viteliforme de Best.

De fato, a degeneração macular da doença de Stargardt é caracterizada pela presença de três fases evolutivas: (1) aparecimento de escotoma relativo — no início a lesão foveal se traduz por um escotoma relativo central, que ainda permite a fixação central com acuidades visuais discretamente diminuídas; (2) escotoma em anel — a doença progride com o desenvolvimento de um escotoma anelar e os pacientes, nesta fase, podem ter fixação central com acuidades visuais relativamente preservadas, porém com dificuldade para a leitura e orientação; (3) escotoma absoluto — por fim, há o desenvolvimento de um denso escotoma central, que obriga grande parte dos pacientes a utilizar uma região na periferia da retina para a fixação. É a fase da fixação excêntrica (MORI et al., 2001; ROHRSCHEIDER et al., 1997; SUNNESS et al., 1996).

As três fases evolutivas e a avaliação precisa das características do escotoma e do novo lócus de fixação são bem evidenciadas com o emprego de métodos sofisticados de análise morfo-funcional da retina, como o *Scanner Laser Ophthalmoscopy* (SLO). Este aparelho oferece maior resolução espacial e permite a visualização simultânea do estímulo e da retina pelo examinador, de modo que

testes psicofísicos podem ser realizados com grande precisão em áreas periféricas da retina. Por isso, é o exame tomado como padrão para se determinar o local de fixação. (CROSSLAND; CULHAM; RUBIN, 2004; FLETCHER; SCHUCHARD, 1997; GUEZ et al., 1993; MORI et al., 2001; ROHRSCHEIDER et al., 1996; SUNNESS et al., 1996; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1996).

É indiscutível a importância do estudo da fixação excêntrica desenvolvida após a perda de função macular. Neste contexto, a fixação excêntrica é um fenômeno adaptativo descrito há muito tempo (MALIK et al., 1968; VON NOORDEN, 1963). Ela é, pois, uma alternativa que os pacientes encontram para a substituição da visão central, perdida pela ação da doença. (CROSSLAND; CULHAM; RUBIN, 2004; FLETCHER; SCHUCHARD, 1997; GUEZ et al., 1993; MORI et al., 2001; ROHRSCHEIDER et al., 1996; SCHUCHARD, 2005; SUNNESS et al., 1996; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1996) e dela depende o sucesso em programas de reabilitação visual (NILSSON; FRENNESSON; NILSSON, 1998; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; HAHN, 2003).

Experimentos recentes mostraram que em 6 meses de seguimento a totalidade de um grupo de pacientes com escotoma macular bilateral absoluto desenvolveu uma ou mais áreas de fixação adjacentes à lesão central (CROSSLAND et al., 2005).

A campimetria convencional é método de rotina na avaliação oftalmológica e o perímetro de Tubingen tem sido usado, com sucesso, para a medida da função visual em doença macular (AULHORN, 1975; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 1994; TRAUZETTEL-KLOSINSKI et al., 2003). Tal exame possibilita delimitar os limites do escotoma e, principalmente, caracterizar o padrão de fixação utilizado.

No presente estudo foi desenvolvida uma metodologia inovadora e barata para a medida da posição de fixação, baseada na relação entre a posição da

mancha cega e a da área de fixação, que é constante no campo visual. Ou seja, quando a área de fixação sai da fóvea, deslocando-se, por exemplo, 4° superiormente, no meridiano vertical, a mancha cega também é deslocada 4° no mesmo sentido, em um meridiano paralelo ao do deslocamento da área de fixação. Assim, quantificando-se os desvios da posição da mancha cega detectados em mapeamentos campimétricos centrais, é possível inferir-se a posição da área de fixação. A relação entre a posição da papila óptica e a fóvea e o novo local de fixação é também utilizada para a determinação do local de fixação com o SLO (TIMBERLAKE et al., 2005).

Muitos estudos se valem deste conceito para a mensuração, mostrando que a variabilidade dessa relação morfofuncional é diminuta (AULHORN, 1975; ROHRSCHEIDER, 2004; WILLIAMS; WILKINSON, 1992). Trauzettel-Klosinski e seu grupo também apresentaram resultados que comprovavam a excelente correlação entre medidas feitas com exame de campo visual e com o SLO (TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1996).

O aspecto inovador do método utilizado no trabalho foi a quantificação semi-automática das posições da mancha cega nos exames de campo visual (Figura 21), por meio de um programa específico. Esta ferramenta possibilitou a medida quantitativa da distribuição do local de fixação excêntrica de pacientes com doença de Stargardt retrospectivamente (Figura 26), tornando-se possível recuperar uma massa importante de dados perimétricos longitudinais e, partir deles, extrair conclusões sobre o atual objeto de estudo, ou seja, as características temporais e espaciais do desenvolvimento de fixação excêntrica na doença de Stargardt.

Os resultados do trabalho mostram que em pacientes com doença de Stargardt diferentes padrões de fixação podem ser verificados em uma ampla faixa etária. Isto é, há pacientes relativamente jovens que já apresentavam fixação

excêntrica (Grupo Excêntrica) e outros de idade relativamente avançada que ainda mantinham fixação central (Grupo Central).

Tal fato pode ser explicado pela grande variabilidade na apresentação fenotípica da doença de Stargardt (KLEVERING et al., 2005), ou seja, como as alterações morfofuncionais podem se apresentar em diferentes idades, a necessidade da adaptação à ausência da visão central também é variável. Por outro lado, alguns pacientes da amostra estudada mantiveram seu lócus de fixação na área central por longos períodos de tempo, até mesmo após o início da deterioração foveolar. Alguns pesquisadores atentaram para este fato e mostraram que, na realidade, os doentes utilizam ora o centro saudável foveal, mesmo com a presença de um escotoma em anel à sua volta, ora áreas de escotoma central relativo (ROHRSCHEIDER et al., 1997; TRAUZETTEL-KLOSINSKI; TORNOW, 1996).

Isto demonstra a dificuldade natural encontrada pelos pacientes para se adaptar a uma visão excêntrica, resultado da plasticidade do sistema nervoso central e com implicações na mudança do centro de referência espacial, no que diz respeito ao controle oculomotor (RAYNER; BERTERA, 1979; WHITE; BEDELL, 1990).

Com efeito, a simetria cronológica encontrada no desenvolvimento da fixação excêntrica entre os dois olhos dos pacientes do presente estudo, pode ser entendida como a expressão de um mecanismo adaptativo central. Mesmo que haja possível assimetria na evolução da deterioração funcional contralateral, não há necessidade de adaptação quando um dos olhos mantém visão central normal, pois este olho possibilita a manutenção do centro de referência oculomotora associada ao centro da retina.

Por outro lado, quando ambos os olhos perdem as condições mínimas para a fixação central, os pacientes apresentam a necessidade de encontrar um novo local na retina para substituir a fóvea, o que ocorre, portanto, em ambos os olhos

simultaneamente. Assim, a maior parte dos pacientes desenvolveu fixação excêntrica em ambos os olhos simultaneamente, apresentando padrão de fixação simétrico (Tabela 3).

O acesso a longos períodos de seguimento clínico dos pacientes incluídos neste trabalho e a presença de um grupo numeroso de pacientes, dos quais se obteve exames durante o período de mudança de fixação central para excêntrica (grupo “Central-Excêntrica”), permitiu uma estimativa da probabilidade do desenvolvimento de fixação excêntrica em relação ao tempo decorrido após a última avaliação realizada, na qual os pacientes ainda apresentavam fixação central (Figura 25).

Neste grupo, metade dos pacientes que apresentavam fixação central retornou 3 anos depois fixando excentricamente (Figura 25). Evidentemente, essa é uma estimativa, e não um cálculo preciso, pois os retornos foram variáveis e não se sabe com precisão o momento da mudança.

Tal dado pode representar um auxílio na programação da reabilitação dos pacientes, pois ainda há uma ausência de informações sobre este aspecto tão crítico na evolução dos indivíduos.

Dentre todos pacientes que apresentaram fixação central, a maioria (78%) utilizou como nova área de fixação uma porção da retina superior à fóvea lesada (escotoma deslocado para cima no campo visual).

Na interpretação deste dado, devem ser levados em conta fatores relacionados às conformações morfológicas da retina saudável e da subsequente lesão macular, além das características funcionais que podem implicar em vantagens ou desvantagens na localização da nova área retiniana para ser utilizada como substituta da fóvea.

Na descrição de Curcio e colaboradores sobre a densidade de fotorreceptores, em função da posição retiniana (CURCIO et al., 1987), há uma assimetria radial denotada por uma maior densidade presente no meridiano horizontal, que é também confirmada em trabalhos psicofísicos, os quais mostram uma maior resolução espacial do hemisfério horizontal da retina em relação ao hemisfério vertical (HESS; JACOBS; VINGRYS, 1978; POINTER; HESS, 1989; RIJSDIJK; KROON; VAN DER WILDT, 1980). Ainda corroborando com a hipótese de melhor condição do hemisfério horizontal, no que diz respeito à capacidade de visão, estão os trabalhos que estudam a atenção, mostrando uma assimetria, configurada por maiores rendimentos no meridiano horizontal do que no vertical (ALTPETER; MACKEBEN; TRAUZETTEL-KLOSINSKI, 2000; MACKEBEN, 1999).

Como então explicar os dados do presente trabalho, condizentes com algumas descrições prévias (ROHRSCHEIDER et al., 1997; SUNNESS et al., 1996), de que a nova área de fixação na doença de Stargardt é preferencialmente situada na região localizada acima da lesão foveal? O padrão de fixação excêntrico dos pacientes com doença de Stargardt é ainda mais intrigante ao se levar em conta que nos pacientes com DMRI há uma tendência do novo lócus de fixação se posicionar à direita e adjacente à margem da lesão (FLETCHER; SCHUCHARD, 1997; GUEZ et al., 1993)

Diferentemente do que acontece na DMRI, na doença de Stargardt há uma deterioração da capacidade funcional das regiões adjacentes às lesões, mesmo em áreas onde alterações morfológicas ainda não são evidenciadas em exame oftalmológico (SUNNESS et al., 1996). Além disso, a leitura, que é a principal função a ser restabelecida nos pacientes que buscam uma nova área de fixação por lesões na área foveal, pressupõe condições necessárias para seu desenvolvimento, as

quais não são atendidas quando o novo lócus de fixação se localiza lateralmente à lesão foveal.

De fato, para o desenvolvimento de uma estratégia fisiológica de leitura, faz-se necessário um mínimo poder resolutivo em uma área retiniana que tenha uma extensão de pelo menos 2° no sentido vertical e 4° no sentido horizontal. Assim, o posicionamento da nova área de fixação, lateralmente à lesão, implica em uma limitação da sua extensão horizontal, de um lado pela presença da lesão macular (escotoma macular) e do outro pelo nervo óptico (mancha cega) (Figura 27).

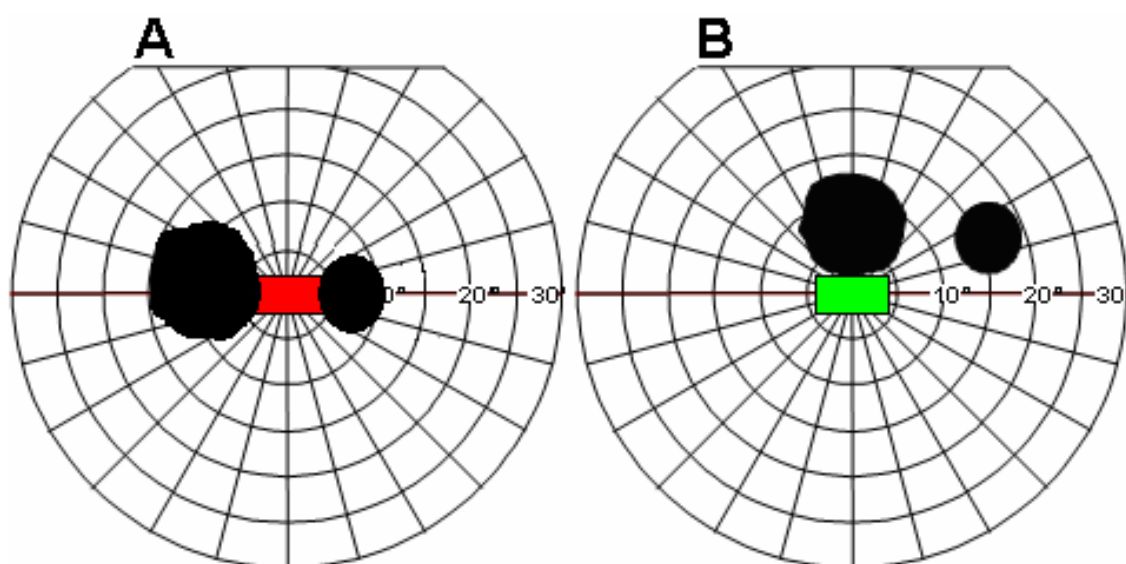


Figura 27: Em A, o escotoma macular foi deslocado lateralmente. Assim, o novo lócus de fixação (vermelho) está entre ele e a mancha cega. Notar a limitação horizontal imposta à nova área da fixação. Em B, houve o deslocamento do escotoma superiormente, deixando livres os limites laterais da nova área de fixação (verde).

Em resumo, pode-se afirmar que na doença de Stargardt a maioria dos pacientes desenvolve fixação excêntrica, a qual é preferencialmente localizada no meridiano vertical, superiormente à fóvea. Nesse sentido, especial atenção deve ser dada a tal área da retina em programas de reabilitação visual.

6. CONCLUSÕES

- Apesar de a doença de Stargardt induzir pronunciada degeneração foveolar, 33% dos olhos permanecem com fixação central durante longos períodos de tempo.
- A evolução para a fixação excêntrica na doença de Stargardt ocorre em 67% dos pacientes. Este fenômeno é primordialmente bilateral e de ocorrência cronologicamente simétrica em ambos os olhos.
- 20% dos pacientes mostram assimetria quanto ao padrão de fixação interocular durante longo período de tempo.
- Em 78 % dos olhos, o lócus excêntrico de fixação está posicionado superiormente à mácula.
- O desenvolvimento da fixação excêntrica pode ocorrer em um grande espectro de variação temporal no curso da doença, variando de poucos meses a décadas. Porém, em aproximadamente 3 anos após última avaliação apresentando fixação central, 50 % dos olhos que fixavam evoluíram para fixação excêntrica.
- Após a escolha do lócus de fixação, este se mantém na mesma região em 67% dos olhos.
- Grandes mudanças no lócus de fixação excêntrica são raras, ocorrendo em apenas uma pequena parte da amostra.

REFERÊNCIAS

ABDELNOUR, O.; KALLONIATIS, M. Word acuity threshold as a function of contrast and retinal eccentricity. **Optom. Vis. Sci.**, 2001. 78; 914 - 919.

AHNELT, P.; KERI, C.; KOLB, H. Identification of pedicles of putative blue-sensitive cones in the human retina. **J. Comp. Neurol.**, 1990. 293; 39 - 53.

AHNELT, P.K.; KOLB, H. The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. **Prog. Retin. Eye Res.**, 2000. 19; 711 - 777.

ALPERN, M. Rhodopsin kinetics in the human eye. **J. Physiol.**, 1971. 217; 447 - 471.

ALTPETER, E.; MACKEBEN, M.; TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S. The importance of sustained attention for patients with maculopathies. **Vision Res.**, 2000. 40; 1539 - 1547.

ANDERSON, K.L.; BAIRD, L.; LEWIS, R.A.; CHINAULT, A.C.; OTTERUD, B.; LEPPERT, M.; LUPSKI, J.R. A YAC contig encompassing the recessive Stargardt disease gene (STGD) on chromosome 1p. **Am. J. Hum. Genet.**, 1995. 57; 1351 - 1363.

ARMSTRONG, J.D.; MEYER, D.; XU, S.; ELFERVIG, J.L. Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. **Ophthalmology**, 1998. 105; 448 - 457.

AULHORN, E. [Examination of the visual field in macular diseases]. **Ber. Zusammenkunf. Dtsch. Ophthalmol. Ges.**, 1975. 77 - 86.

AULHORN, E. [Fixation width and fixation frequency of the contours presented in reading.]. **Pflugers Arch.**, 1953. 257; 318 - 328.

AULHORN, E.; DURST, W. [Significance of perimetry of the blind spot for clinical diagnosis]. **Fortschr. Ophthalmol**, 1987. 84; 631 - 634.

BERNSTEIN, P.S.; KHACHIK, F.; CARVALHO, L.S.; MUIR, G.J.; ZHAO, D.Y.; KATZ, N.B. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. **Exp. Eye Res.**, 2001. 72; 215 - 223.

BITHER, P.P.; BERNS, L.A. Stargardt's disease: a review of the literature. **J. Am. Optom. Assoc.**, 1988. 59; 106 - 111.

BONE, R.A.; LANDRUM, J.T.; TARSIS, S.L. Preliminary identification of the human macular pigment. **Vision Res.**, 1985. 25; 1531 - 1535.

BROWN, P.K.; WALD, G. Visual pigments in single rods and cones of the human retina. Direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. **Science**, 1964. 144; 45 - 52.

BULLIMORE, M.A.; BAILEY, I.L. Reading and eye movements in age-related maculopathy. **Optom. Vis. Sci.**, 1995. 72; 125 - 138.

CHAPARRO, A.; YOUNG, R.S. Reading with rods: the superiority of central vision for rapid reading. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1993. 34; 2341 - 2347.

CHUNG, S.T.; MANSFIELD, J.S.; LEGGE, G.E. Psychophysics of reading. XVIII. The effect of print size on reading speed in normal peripheral vision. **Vision Res.**, 1998. 38; 2949 - 2962.

COHEN, A.I. The retina. **Mosby Year Book**. 1992.

CROSSLAND, M.D.; CULHAM, L.E.; KABANAROU, S.A.; RUBIN, G.S. Preferred retinal locus development in patients with macular disease. **Ophthalmology**, 2005. 112; 1579 - 1585.

CROSSLAND, M.D.; CULHAM, L.E.; RUBIN, G.S. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. **Ophthalmic Physiol. Opt.**, 2004. 24; 327 - 333.

CURCIO, C.A.; ALLEN, K.A. Topography of ganglion cells in human retina. **J. Comp. Neurol.**, 1990. 300; 5 - 25.

CURCIO, C.A.; ALLEN, K.A.; SLOAN, K.R.; LEREA, C.L.; HURLEY, J.B.; KLOCK, I.B.; MILAM, A.H. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. **J. Comp. Neurol.**, 1991. 312; 610 - 624.

CURCIO, C.A.; SLOAN, K.R., JR.; PACKER, O.; HENDRICKSON, A.E.; KALINA, R.E. Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. **Science**, 1987. 236; 579 - 582.

DERUAZ, A.; WHATHAM, A.R.; MERMOUD, C.; SAFRAN, A.B. Reading with multiple preferred retinal loci: implications for training a more efficient reading strategy. **Vision Res.**, 2002. 42; 2947 - 2957.

DETERRE, P.; BIGAY, J.; FORQUET, F.; ROBERT, M.; CHABRE, M. cGMP phosphodiesterase of retinal rods is regulated by two inhibitory subunits. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A**, 1988. 85; 2424 - 2428.

DETERRE, P.; PFISTER, C.; BIGAY, J.; CHABRE, M. The retinal phototransduction process: enzymatic cascade and regulation. **Biochimie**, 1987. 69; 365 - 370.

DOWLING, J.E. Organization of vertebrate retinas. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1970. 9; 655 - 680.

DRASDO, N.; FOWLER, C.W. Non-linear projection of the retinal image in a wide-angle schematic eye. **Br. J. Ophthalmol.**, 1974. 58; 709 - 714.

DZEJA, C.; HAGEN, V.; KAUPP, U.B.; FRINGS, S. Ca²⁺ permeation in cyclic nucleotide-gated channels. **EMBO J.**, 1999. 18; 131 - 144.

EAGLE, R.C., JR.; LUCIER, A.C.; BERNARDINO, V.B., JR.; YANOFF, M. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus: a light and electron microscopic study. **Ophthalmology**, 1980. 87; 1189 - 1200.

FEENEY, L. Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1978. 17; 583 - 600.

FINE, E.M.; RUBIN, G.S. Reading with central field loss: number of letters masked is more important than the size of the mask in degrees. **Vision Res.**, 1999a. 39; 747 - 756.

FINE, E.M.; RUBIN, G.S. Reading with simulated scotomas: attending to the right is better than attending to the left. **Vision Res.**, 1999b. 39; 1039 - 1048.

FLETCHER, D.C.; SCHUCHARD, R.A. Preferred retinal loci relationship to macular scotomas in a low-vision population. **Ophthalmology**, 1997. 104; 632 - 638.

FLETCHER, D.C.; SCHUCHARD, R.A.; WATSON, G. Relative locations of macular scotomas near the PRL: effect on low vision reading. **J. Rehabil. Res Dev.**, 1999. 36; 356 - 364.

FRANCESCHETTI, A.; FRANCOIS, J. [Fundus flavimaculatus]. **Arch. Ophthalmol. Rev. Gen. Ophthalmol.**, 1965. 25; 505 - 530.

FRANCOIS, P.; TURUT, P.; PUECH, B.; HACHE, J.C. [Stargardt's disease and fundus flavimaculatus]. **Arch. Ophthalmol. Rev. Gen. Ophthalmol.**, 1975. 35; 817 - 846.

GAUDET, R.; SAVAGE, J.R.; MCLAUGHLIN, J.N.; WILLARDSON, B.M.; SIGLER, P.B. A molecular mechanism for the phosphorylation-dependent regulation of heterotrimeric G proteins by phosducin. **Mol. Cell**, 1999. 3; 649 - 660.

GERBER, S.; ROZET, J.M.; VAN DE POL, T.J.; HOYNG, C.B.; MUNNICH, A.; BLANKENAGEL, A.; KAPLAN, J.; CREMERS, F.P. Complete exon-intron structure of the retina-specific ATP binding transporter gene (ABCR) allows the identification of novel mutations underlying Stargardt disease. **Genomics**, 1998. 48; 139 - 142.

GERTH, C.; ANDRASSI-DARIDA, M.; BOCK, M.; PREISING, M.N.; WEBER, B.H.; LORENZ, B. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. **Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.**, 2002. 240; 628 - 638.

GOURAS, P.; ZRENNER, E. Color coding in primate retina. **Vision Res.**, 1981. 21; 1591 - 1598.

GUEZ, J.E.; LE GARGASSON, J.F.; RIGAUDIERE, F.; O'REGAN, J.K. Is there a systematic location for the pseudo-fovea in patients with central scotoma? **Vision Res.**, 1993. 33; 1271 - 1279.

HADDEN, O.B.; GASS, J.D. Fundus flavimaculatus and Stargardt's disease. **Am. J. Ophthalmol.**, 1976. 82; 527 - 539.

HAGEMAN, G.S.; JOHNSON, L.V. The photoreceptor-retinal pigmented epithelium interface. *In* **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision** 1991. 53 - 68.

HARGRAVE, P.A.; MCDOWELL, J.H. Rhodopsin and phototransduction. **Int. Rev. Cytol.**, 1992. 137; 49 - 97.

HAZEL, C.A.; PETRE, K.L.; ARMSTRONG, R.A.; BENSON, M.T.; FROST, N.A. Visual Function and Subjective Quality of Life Compared in Subjects with Acquired Macular Disease. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 2000. 41; 1309 - 1315.

HE, W.; COWAN, C.W.; WENSEL, T.G. RGS9, a GTPase accelerator for phototransduction. **Neuron**, 1998. 20; 95 - 102.

HESS, R.F.; JACOBS, R.J.; VINGRYS, A. Central versus peripheral vision: evaluation of the residual function resulting from a unocular macular scotoma. **Am. J. Optom. Physiol. Opt.**, 1978. 55; 610 - 614.

HOGAN, M.; ALVARADO, J.; WEDDELL, J. Histology of the Human Eye. 1971.

HORTON, J.C.; HOYT, W.F. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. **Arch. Ophthalmol.**, 1991. 109; 816 - 824.

IWASAKI, M.; INOMATA, H. Relation between superficial capillaries and foveal structures in the human retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1986. 27; 1698 - 1705.

KAPADIA, O.D.S. Stargardt's macular dystrophy. **Clin. Eye Vis. Care**, 2000. 12; 71 - 78.

KLEVERING, B.J.; DEUTMAN, A.F.; MAUGERI, A.; CREMERS, F.P.; HOYNG, C.B. The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene. **Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.**, 2005. 243; 90 - 100.

KLIEN, B.A.; KRILL, A.E. Fundus flavimaculatus. Clinical, functional and histopathologic observations. **Am. J. Ophthalmol.**, 1967. 64; 3 - 23.

KOLB, H. How the retina works. <http://www.webvision.med.utah.edu/index.html>, 2003.

KOLB, H.; NELSON, R.; AHNELT, P.; CUENCA, N. Cellular organization of the vertebrate retina. **Prog. Brain Res.**, 2001. 131; 3 - 26.

KOUTALOS, Y.; YAU, K.W. A rich complexity emerges in phototransduction. **Curr. Opin. Neurobiol.**, 1993. 3; 513 - 519.

LEGGE, G.E.; AHN, S.J.; KLITZ, T.S.; LUEBKER, A. Psychophysics of reading--XVI. The visual span in normal and low vision. **Vision Res.**, 1997. 37; 1999 - 2010.

LIEBMAN, P.A.; PARKER, K.R.; DRATZ, E.A. The molecular mechanism of visual excitation and its relation to the structure and composition of the rod outer segment. **Annu. Rev. Physiol.**, 1987. 49; 765 - 791.

MACKEBEN, M. Sustained focal attention and peripheral letter recognition. **Spat. Vis**, 1999. 12; 51 - 72.

MAKINO, E.R.; HANDY, J.W.; LI, T.; ARSHAVSKY, V.Y. The GTPase activating factor for transducin in rod photoreceptors is the complex between RGS9 and type 5 G protein beta subunit. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 1999. 96; 1947 - 1952.

MALIK, S.R.; SOOD, G.C.; GUNGULI, G.; SINGH, G. Bilateral eccentric fixation. **Br. J. Ophthalmol.**, 1968. 52; 153 - 156.

MANSFIELD, J.S.; LEGGE, G.E.; BANE, M.C. Psychophysics of reading. XV: Font effects in normal and low vision. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1996. 37; 1492 - 1501.

MANSOUR, A.M. Long-term follow-up of dominant macular dystrophy with flecks (Stargardt). **Ophthalmologica**, 1992. 205; 138 - 143.

MARC, R.E. Chromatic patterns of cone photoreceptors. 1976 Glenn A. Fry Award Lecture. **Am. J. Optom. Physiol. Opt.**, 1977. 54; 212 - 225.

MCCONKIE, G.W.; KERR, P.W.; REDDIX, M.D.; ZOLA, D. Eye movement control during reading: I. The location of initial eye fixations on words. **Vision Res.**, 1988. 28; 1107 - 1118.

MCCONKIE, G.W.; KERR, P.W.; REDDIX, M.D.; ZOLA, D.; JACOBS, A.M. Eye movement control during reading: II. Frequency of refixating a word. **Percept. Psychophys**, 1989. 46; 245 - 253.

MORI, F.; ISHIKO, S.; KITAYA, N.; TAKAMIYA, A.; SATO, E.; HIKICHI, T.; YOSHIDA, A. Scotoma and fixation patterns using scanning laser ophthalmoscope microperimetry in patients with macular dystrophy. **Am. J. Ophthalmol.**, 2001. 132; 897 - 902.

MORI, F.; ISHIKO, S.; KITAYA, N.; TAKAMIYA, A.; SATO, E.; HIKICHI, T.; YOSHIDA, A. Scotoma and fixation patterns using scanning laser ophthalmoscope microperimetry in patients with macular dystrophy. **Am. J. Ophthalmol.**, 2001. 132; 897 - 902.

NICHOLS, J.G.; MARTIN, A.R.; WALLACE, B.G.; FUCHS, P.A. Transduction and Signaling in The Retina *in* **Fron Neuron to Brain**. 2001. 4ª Edição; 380 - 405.

NILSSON, U.L.; FRENNESSON, C.; NILSSON, S.E. Location and stability of a newly established eccentric retinal locus suitable for reading, achieved through training of patients with a dense central scotoma. **Optom. Vis. Sci.**, 1998. 75; 873 - 878.

NILSSON, U.L.; FRENNESSON, C.; NILSSON, S.E. Patients with AMD and a large absolute central scotoma can be trained successfully to use eccentric viewing, as demonstrated in a scanning laser ophthalmoscope. **Vision Res.**, 2003. 43; 1777 - 1787.

NOBLE, K.G.; CARR, R.E. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. **Arch. Ophthalmol.**, 1979. 97; 1281 - 1285.

OSTERBERG, G. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. **Acta Ophthalmol (suppl.)**, 1935. 6; 1 - 103.

PAPERMASTER, D.S.; DREYER, W.J. Rhodopsin content in the outer segment membranes of bovine and frog retinal rods. **Biochemistry**, 1974. 13; 2438 - 2444.

PETRE, K.L.; HAZEL, C.A.; FINE, E.M.; RUBIN, G.S. Reading with eccentric fixation is faster in inferior visual field than in left visual field. **Optom. Vis. Sci.**, 2000. 77; 34 - 39.

POINTER, J.S.; HESS, R.F. The contrast sensitivity gradient across the human visual field: with emphasis on the low spatial frequency range. **Vision Res.**, 1989. 29; 1133 - 1151.

PUGH, E.N., JR.; LAMB, T.D. Amplification and kinetics of the activation steps in phototransduction. **Biochim. Biophys. Acta**, 1993. 1141; 111 - 149.

RAASCH, T.W.; RUBIN, G.S. Reading with low vision. **J. Am. Optom. Assoc.**, 1993. 64; 15 - 18.

RAYNER, K. Eye movements and the perceptual span in beginning and skilled readers. **J. Exp. Child. Psychol.**, 1986. 41; 211 - 236.

RAYNER, K. Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. **Psychol. Bull.**, 1998b. 124; 372 - 422.

RAYNER, K.; BERTERA, J.H. Reading without a fovea. **Science**, 1979. 206; 468 - 469.

RIJSDIJK, J.P.; KROON, J.N.; VAN DER WILDT, G.J. Contrast sensitivity as a function of position on the retina. **Vision Res.**, 1980. 20; 235 - 241.

ROHRSCHEIDER, K. Determination of the location of the fovea on the fundus. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 2004. 45; 3257 - 3258.

ROHRSCHEIDER, K.; BETHKE-JAENICKE, C.; BECKER, M.; KRUSE, F.E.; BLANKENAGEL, A.; VOLCKER, H.E. Fundus-controlled examination of reading in eyes with macular pathology. **Ger. J. Ophthalmol.**, 1996. 5; 300 - 307.

ROHRSCHEIDER, K.; GLUCK, R.; BLANKENAGEL, A.; VOLCKER, H.E. [Fixation behavior in Stargardt disease. Fundus-controlled studies]. **Ophthalmologe**, 1997. 94; 624 - 628.

ROSEHR, K. Über den weiteren Verlauf der von Stargardt und Berh beschriebenen familiären Degeneration der Makula. **Klein Monatsbl. Augenheilkd.**, 1954. 124; 171 - 179.

SCHALCH, W. Carotenoids in the retina--a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. **EXS**, 1992. 62; 280 - 298.

SCHEIN, S.J. Anatomy of macaque fovea and spatial densities of neurons in foveal representation. **J. Comp. Neurol.**, 1988. 269; 479 - 505.

SCHICK, G.A.; COOPER, T.M.; HOLLOWAY, R.A.; MURRAY, L.P.; BIRGE, R.R. Energy storage in the primary photochemical events of rhodopsin and isorhodopsin. **Biochemistry**, 1987. 26; 2556 - 2562.

SCHUCHARD, R.A. Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneratio. **Can. J. Ophthalmol.**, 2005. 40; 303 - 312.

SNODDERLY, D.M. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. **Am. J. Clin. Nutr.**, 1995. 62; 1448S - 1461S.

SNODDERLY, D.M.; AURAN, J.D.; DELORI, F.C. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1984a. 25; 674 - 685.

SNODDERLY, D.M.; BROWN, P.K.; DELORI, F.C.; AURAN, J.D. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1984. 25; 660 - 673.

STARGARDT, K. Über familiäre, progressive degeneration in der makulagegent des auges. **Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.**, 1909. 71; 534 - 550.

SUNNESS, J.S.; APPLGATE, C.A.; HASELWOOD, D.; RUBIN, G.S. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. **Ophthalmology**, 1996. 103; 1458 - 1466.

TIMBERLAKE, G.T.; MAINSTER, M.A.; PELI, E.; AUGLIERE, R.A.; ESSOCK, E.A.; AREND, L.E. Reading with a macular scotoma. I. Retinal location of scotoma and fixation area. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1986. 27; 1137 - 1147.

TIMBERLAKE, G.T.; SHARMA, M.K.; GROSE, S.A.; GOBERT, D.V.; GAUCH, J.M.; MAINO, J.H. Retinal location of the preferred retinal locus relative to the fovea in scanning laser ophthalmoscope images. **Optom. Vis. Sci.**, 2005. 82; 177 - 185.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S. Reading disorders due to visual field defects. A neuro-ophthalmological view. **Neuro Ophthalmol.**, 2002. 27 (1-3); 79 - 90.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; BIERMANN, P.; HAHN, G.; WEISMANN, M. Assessment of parafoveal function in maculopathy: a comparison between the Macular Mapping Test and kinetic Manual Perimetry. **Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol**, 2003. 241; 988 - 995.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; HAHN, G.A. Support for patients loosing sight. **Dev. Ophthalmol.**, 2003. 37; 199 - 214.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; TESCHNER, C.; TORNOW, R.; ZRENNER, E. Reading strategies in normal subjects and patients with macular scotoma assessed by two new methods of registration. **Neuro Ophthalmol.**, 1994. 14; 15 - 30.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; TORNOW, R. Fixation behavior and reading ability in macular scotoma – assessed by Tübingen manual perimetry and Scanning laser ophthalmoscopy. **Neuro Ophthalmol.**, 1996. 16; 241 - 253.

TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; TORNOW, R.P. Fixation behavior and reading ability in macular scotoma. **Neuro Ophthalmol.**, 1997. 16; 241 - 253.

VON NOORDEN, G.K. Bilateral eccentric fixation. **Arch. Ophthalmol.**, 1963. 69; 25 - 31.

VON NOORDEN, G.K.; MACKENSEN, G. Phenomenology of eccentric fixation. **Am. J. Ophthalmol**, 1962. 53; 642 - 660.

WELEBER, R.G. Stargardt's macular dystrophy. **Arch. Ophthalmol.**, 1994. 112; 752 - 754.

WENSEL, T.G.; STRYER, L. Activation mechanism of retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase probed by fluorescein-labeled inhibitory subunit. **Biochemistry**, 1990. 29; 2155 - 2161.

WERTHEIM, T. Über die indirekte **Sehschärfe**. **Z. Physiol** 1894. 7; 172 - 187.

WHITE, J.M.; BEDELL, H.E. The oculomotor reference in humans with bilateral macular disease. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1990. 31; 1149 - 1161.

WHITTAKER, S.G.; BUDD, J.; CUMMINGS, R.W. Eccentric fixation with macular scotoma. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1988. 29; 268 - 278.

WILLIAMS, T.D.; WILKINSON, J.M. Position of the fovea centralis with respect to the optic nerve head. **Optom. Vis. Sci.**, 1992. 69; 369 - 377.

YAMAZAKI, A.; HAYASHI, F.; TATSUMI, M.; BITENSKY, M.W.; GEORGE, J.S. Interactions between the subunits of transducin and cyclic GMP phosphodiesterase in *Rana catesbiana* rod photoreceptors. **J. Biol. Chem.**, 1990. 265; 11539 - 11548.

APÊNDICE A – Tabelas de valores

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
1	D	22,74	22,74	0	0	0,69897
1	D	22,74	24,99	1	3	1
1	S	22,74	22,74	0	0	1
1	S	22,74	24,99	0	0	1,30103
2	D	44,57	44,57	0	10	1
2	D	44,57	49,40	0	7	1
2	S	44,57	44,57	0	9	1
2	S	44,57	49,40	0	8	1
3	D	29,89	29,89	0	0	0
3	S	29,89	29,89	0	0	0
4	D	32,08	32,08	0	0	0,09691001
4	D	32,08	34,36	0	7	0,39794001
4	D	32,08	34,49	1	2	0,30103
4	D	32,08	36,84	0	10	0,69897
4	S	32,08	32,08	0	0	0,09691001
4	S	32,08	34,36	1	4	0,52287875
4	S	32,08	36,84	5	9	1
5	D	33,81	33,81	0	0	0,39794001
5	D	33,81	38,34	0	0	1
5	S	33,81	33,81	2	5	0,39794001
5	S	33,81	38,34	0	0	0,69897
7	D	22,80	22,80	0	0	0,52287875
7	D	22,80	24,78	0	0	1
7	D	22,80	28,22	0	0	1
7	S	22,80	22,80	0	0	0,30103
7	S	22,80	24,78	0	0	0,69897
7	S	22,80	28,22	0	0	1
8	D	38,40	38,40	0	0	1
8	S	38,40	38,40	0	0	1
10	D	26,03	26,03	0	0	1
10	S	26,03	26,03	0	0	1
11	D	32,13	32,13	0	0	0,90308999
11	D	32,13	33,40	0	0	1
11	D	32,13	34,68	3	4	1
11	S	32,13	32,13	0	0	0,20065945
11	S	32,13	33,40	0	0	0,09691001
11	S	32,13	34,68	0	2	0,15490196
12	D	17,97	17,97	0	0	1
12	D	17,97	18,65	2	2	1
12	S	17,97	17,97	0	0	1
12	S	17,97	18,65	2	3	1
13	D	32,59	32,59	0	0	0,30103
13	D	32,59	33,61	0	0	0,39794001
13	S	32,59	32,59	0	0	0,22184875
13	S	32,59	33,61	0	0	0,39794001
14	D	33,67	33,67	2	0	1
14	D	33,67	35,86	0	0	1
14	S	33,67	33,67	0	0	1

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
14	S	33,67	35,86	0	0	1
15	D	23,46	23,46	6	5	1
15	D	23,46	29,79	5	9	1
15	S	23,46	23,46	8	1	1
15	S	23,46	29,79	10	4	1
16	D	20,71	20,71	0	0	0,30103
16	D	20,71	26,55	2	2	0,22184875
16	S	20,71	20,71	0	0	0,69897
16	S	20,71	26,55	0	0	0,69897
17	D	24,71	24,71	1	5	0,69897
17	D	24,71	31,05	0	8	1,30103
17	S	24,71	24,71	0	6	1
17	S	24,71	31,05	1	8	1,30103
18	D	26,60	26,60	0	0	0,09691001
18	S	26,60	26,60	0	0	0,30103
19	D	36,63	36,63	0	0	0,30103
19	S	36,63	36,63	0	0	0,39794001
20	D	40,82	40,82	0	0	0,52287875
20	D	40,82	45,03	0	0	1
20	S	40,82	40,82	0	0	0,52287875
20	S	40,82	45,03	0	0	1
21	D	35,07	35,07	-4	-3	1,30103
21	S	35,07	35,07	5	2	1,30103
24	D	40,39	40,39	0	0	1
24	S	40,39	40,39	0	0	1
25	D	20,67	20,67	3	3	0,69897
25	S	20,67	20,67	0	0	0,52287875
26	D	34,78	34,78	-2	5	0,39794001
26	D	34,78	39,55	0	9	0,52287875
26	S	34,78	34,78	1	8	1
26	S	34,78	39,55	0	8	1,30103
27	D	43,82	43,82	0	0	1,30103
27	D	43,82	45,24	3	3	1,30103
27	S	43,82	43,82	0	0	0,09691001
27	S	43,82	45,24	5	2	0,39794001
30	D	9,33	9,33	0	0	0,39794001
30	D	9,33	10,72	0	0	0,69897
30	D	9,33	10,86	0	0	0,69897
30	D	9,33	11,39	0	0	1
30	D	9,33	21,12	-1	4	1
30	D	9,33	27,20	-3	10	1,30103
30	S	9,33	9,33	0	0	0,39794001
30	S	9,33	10,72	0	0	0,39794001
30	S	9,33	10,86	0	0	0,39794001
30	S	9,33	11,39	0	0	1
30	S	9,33	21,12	9	2	1
30	S	9,33	27,20	11	5	1
31	D	21,34	21,34	0	0	0,52287875

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
31	D	21,34	21,39	0	0	0,52287875
31	D	21,34	21,79	2	3	0,69897
31	D	21,34	22,34	1	4	1
31	D	21,34	24,02	0	5	0,69897
31	D	21,34	25,17	2	6	1
31	D	21,34	30,36	2	7	1
31	S	21,34	21,34	0	0	0,09691001
31	S	21,34	21,39	0	0	0,09691001
31	S	21,34	21,79	0	4	0,39794001
31	S	21,34	22,34	0	3	1
31	S	21,34	24,02	-1	4	0,69897
31	S	21,34	25,17	0	5	1
31	S	21,34	30,36	-1	6	1
32	D	15,98	15,98	2	5	1
32	S	15,98	15,98	0	2	1
33	D	21,32	21,32	3	3	1
33	D	21,32	22,31	1	6	0,52287875
33	D	21,32	25,21	0	7	1
33	S	21,32	21,32	-3	5	1
33	S	21,32	22,31	-2	6	0,52287875
33	S	21,32	25,21	-2	5	0,90308999
34	D	30,62	30,62	1	3	1
34	S	30,62	30,62	1	3	1
35	D	12,11	12,11	7	7	0,69897
35	S	12,11	12,11	1	2	1
36	D	20,45	20,45	0	0	0,69897
36	S	20,45	20,45	0	0	0,69897
37	D	37,25	37,25	0	0	0,52287875
37	D	37,25	38,02	0	0	0,52287875
37	S	37,25	37,25	0	0	0,69897
37	S	37,25	38,02	0	0	0,52287875
38	D	21,36	21,36	0	0	0,22184875
38	S	21,36	21,36	-1	0	0,39794001
39	D	32,94	32,94	0	0	0,09691001
39	D	32,94	37,08	0	4	1,30103
39	D	32,94	37,92	3	6	1,30103
39	D	32,94	38,64	4	6	1,30103
39	D	32,94	40,42	0	7	1,30103
39	S	32,94	32,94	0	0	0
39	S	32,94	37,08	0	3	0,09691001
39	S	32,94	37,92	0	9	0,15490196
39	S	32,94	38,64	0	4	0,15490196
39	S	32,94	40,42	0	6	1,30103
40	D	10,25	10,25	0	0	0,79588002
40	D	10,25	11,41	1	4	1
40	D	10,25	12,11	0	1	1
40	D	10,25	14,81	0	5	1
40	D	10,25	16,34	2	4	1

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
40	D	10,25	21,84	2	5	1
40	D	10,25	24,73	-1	7	1
40	D	10,25	27,00	-2	5	1
40	S	10,25	10,25	0	0	0,79588002
40	S	10,25	11,41	-1	5	1
40	S	10,25	12,11	0	4	1
40	S	10,25	14,81	0	5	1
40	S	10,25	16,34	2	3	1
40	S	10,25	21,84	3	7	1
40	S	10,25	24,73	2	5	1
40	S	10,25	27,00	2	9	1,30103
41	D	40,97	40,97	0	0	0,22184875
41	D	40,97	42,05	0	0	0,30103
41	D	40,97	43,20	0	0	0,30103
41	D	40,97	43,48	0	0	0,30103
41	D	40,97	44,15	0	0	0,30103
41	D	40,97	46,15	0	0	0,39794001
41	D	40,97	51,03	0	0	0,39794001
41	D	40,97	52,26	0	0	0,39794001
41	S	40,97	40,97	0	0	0,22184875
41	S	40,97	42,05	2	2	0,22184875
41	S	40,97	43,20	0	3	0,30103
41	S	40,97	43,48	1	3	0,39794001
41	S	40,97	44,15	1	3	0,52287875
41	S	40,97	46,15	0	0	0,69897
41	S	40,97	51,03	1	2	1
41	S	40,97	52,26	0	2	1
42	D	32,87	32,87	0	0	0,09691001
42	D	32,87	34,49	0	0	0,30103
42	D	32,87	37,65	4	5	0,69897
42	D	32,87	49,59	3	4	0,69897
42	D	32,87	52,11	3	5	1
42	S	32,87	32,87	0	0	0
42	S	32,87	34,49	0	0	0,22184875
42	S	32,87	37,65	0	0	0,39794001
42	S	32,87	49,59	2	2	1
42	S	32,87	52,11	0	2	1
43	D	35,36	35,36	0	3	1
43	D	35,36	40,87	1	7	1
43	D	35,36	45,00	2	4	0,79588002
43	D	35,36	45,63	4	6	0,79588002
43	D	35,36	47,24	3	8	1
43	D	35,36	59,08	0	9	1
43	S	35,36	35,36	0	0	0,15490196
43	S	35,36	40,87	-1	6	0,69897
43	S	35,36	45,00	0	4	0,79588002
43	S	35,36	45,63	0	6	0,79588002
43	S	35,36	47,24	0	4	1

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
43	S	35,36	59,08	0	9	1
44	D	41,63	41,63	0	0	0,22184875
44	D	41,63	45,58	-1	6	0,30103
44	D	41,63	48,20	0	3	0,69897
44	D	41,63	55,05	0	3	1
44	S	41,63	41,63	0	0	0
44	S	41,63	45,58	2	5	0,04575749
44	S	41,63	48,20	1	4	0,22184875
44	S	41,63	55,05	5	0	1
45	D	25,91	25,91	0	0	0,52287875
45	D	25,91	35,30	2	6	1
45	D	25,91	35,76	2	6	1,30103
45	D	25,91	39,27	0	6	1,30103
45	D	25,91	40,80	0	8	1,30103
45	S	25,91	25,91	0	0	0,52287875
45	S	25,91	35,30	3	7	1
45	S	25,91	35,76	1	6	1,30103
45	S	25,91	39,27	4	7	1,30103
45	S	25,91	40,80	3	10	1,30103
46	D	28,04	28,04	0	0	0,69897
46	D	28,04	35,82	0	0	1
46	S	28,04	28,04	0	0	0,69897
46	S	28,04	35,82	0	0	1
47	D	17,45	17,45	0	0	0,52287875
47	D	17,45	19,03	2	4	0,69897
47	D	17,45	24,77	0	9	1
47	D	17,45	27,32	1	7	1,30103
47	S	17,45	17,45	-2	5	0,69897
47	S	17,45	19,03	-1	2	0,69897
47	S	17,45	24,77	0	8	1
47	S	17,45	27,32	0	9	1,30103
48	D	15,38	15,38	0	0	1
48	D	15,38	22,76	5	0	1,30103
48	S	15,38	15,38	0	0	1
48	S	15,38	22,76	6	0	1,30103
49	D	34,39	34,39	0	0	0,30103
49	D	34,39	38,72	-1	5	1,30103
49	S	34,39	34,39	0	8	1
49	S	34,39	38,72	2	9	1,30103
50	D	12,62	12,62	0	0	1,30103
50	D	12,62	13,35	4	2	1,30103
50	D	12,62	15,88	0	0	1,30103
50	S	12,62	12,62	0	0	1,30103
50	S	12,62	13,35	0	3	1,30103
50	S	12,62	15,88	0	0	1,30103
52	D	20,31	20,31	0	0	1
52	D	20,31	29,34	0	-2	1
52	S	20,31	20,31	0	0	1

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
52	S	20,31	29,34	2	-1	1
54	D	32,09	32,09	0	0	0,52287875
54	D	32,09	36,04	0	5	1
54	S	32,09	32,09	0	0	0,09691001
54	S	32,09	36,04	0	8	1
55	D	35,55	35,55	0	0	0,09691001
55	D	35,55	37,58	0	0	0,30103
55	D	35,55	38,40	0	0	0,39794001
55	D	35,55	42,05	2	3	0,52287875
55	S	35,55	35,55	0	0	0
55	S	35,55	37,58	0	0	0
55	S	35,55	38,40	0	0	0,22184875
55	S	35,55	42,05	2	5	0,39794001
56	D	42,12	42,12	0	0	0,82390874
56	D	42,12	43,07	0	0	0,82390874
56	D	42,12	43,33	0	0	1
56	D	42,12	43,78	-4	0	1,30103
56	D	42,12	44,84	-2	1	1,30103
56	D	42,12	45,81	-1	2	1,30103
56	D	42,12	47,33	-1	1	1,30103
56	D	42,12	47,44	-1	1	1,30103
56	S	42,12	42,12	0	0	0,82390874
56	S	42,12	43,07	0	0	0,82390874
56	S	42,12	43,33	0	0	1
56	S	42,12	43,78	1	2	1,30103
56	S	42,12	44,84	3	1	1,30103
56	S	42,12	45,81	1	2	1,30103
56	S	42,12	47,33	0	3	1,30103
56	S	42,12	47,44	0	3	1,30103
57	D	35,54	35,54	0	4	0,69897
57	D	35,54	37,30	0	9	1
57	S	35,54	35,54	0	0	0,69897
57	S	35,54	37,30	0	6	1
58	D	21,39	21,39	0	0	0,52287875
58	D	21,39	24,20	0	5	0,90308999
58	S	21,39	21,39	1	3	0,30103
58	S	21,39	24,20	2	8	0,90308999
59	D	18,25	18,25	0	0	0,60205999
59	D	18,25	19,09	0	4	1
59	S	18,25	18,25	0	0	0,30103
59	S	18,25	19,09	-1	5	0,52287875
60	D	30,48	30,48	0	0	0,30103
60	S	30,48	30,48	0	3	1
61	D	12,94	12,94	0	3	0,69897
61	S	12,94	12,94	0	2	0,69897
62	D	33,45	33,45	-1	5	0,69897
62	D	33,45	34,98	0	3	1
62	S	33,45	33,45	0	6	0,69897

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
62	S	33,45	34,98	4	1	1
63	D	17,43	17,43	-3	6	1,30103
63	D	17,43	20,44	-1	7	1,30103
63	S	17,43	17,43	4	2	1,30103
63	S	17,43	20,44	-2	5	1
64	D	38,60	38,60	0	8	0,90308999
64	D	38,60	40,15	0	5	1
64	D	38,60	43,10	0	11	1,30103
64	S	38,60	38,60	0	4	0,39794001
64	S	38,60	40,15	0	3	1
64	S	38,60	43,10	2	5	1,30103
65	D	20,44	20,44	-1	10	0,90308999
65	D	20,44	26,33	2	8	1
65	D	20,44	27,09	-3	9	1,30103
65	S	20,44	20,44	0	10	0,90308999
65	S	20,44	26,33	0	10	1
65	S	20,44	27,09	0	9	1,30103
66	D	34,49	34,49	0	7	1
66	D	34,49	34,96	0	7	1
66	D	34,49	37,13	0	8	1
66	S	34,49	34,49	3	6	1
66	S	34,49	34,96	2	7	1
66	S	34,49	37,13	0	9	1
67	D	34,34	34,34	0	6	1,30103
67	S	34,34	34,34	0	8	1,30103
68	D	29,27	29,27	0	4	0,52287875
68	D	29,27	33,79	1	4	1
68	S	29,27	29,27	0	0	0,69897
68	S	29,27	33,79	0	4	1
69	D	14,00	14,00	2	5	1
69	D	14,00	15,41	-2	9	1
69	S	14,00	14,00	0	3	1
69	S	14,00	15,41	1	7	1
70	D	30,29	30,29	0	10	1
70	D	30,29	34,51	0	11	1
70	S	30,29	30,29	0	9	1
70	S	30,29	34,51	0	10	1
71	D	40,17	40,17	2	5	0,69897
71	D	40,17	44,44	0	3	0,69897
71	S	40,17	40,17	2	4	0,69897
71	S	40,17	44,44	2	5	0,69897
73	D	10,03	10,03	0	0	0,30103
73	D	10,03	11,23	0	3	1
73	D	10,03	12,67	0	3	1,30103
73	D	10,03	15,44	-2	5	1
73	D	10,03	17,61	-5	5	1
73	D	10,03	20,60	0	0	1
73	S	10,03	10,03	0	0	0,22184875

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
73	S	10,03	11,23	0	5	1
73	S	10,03	12,67	0	2	1,30103
73	S	10,03	15,44	-3	6	1,30103
73	S	10,03	17,61	0	5	1
73	S	10,03	20,60	0	0	1
74	D	28,50	28,50	2	7	0,69897
74	D	28,50	29,46	2	6	0,79588002
74	S	28,50	28,50	1	4	0,79588002
74	S	28,50	29,46	-1	5	0,79588002
75	D	33,26	33,26	0	0	0,39794001
75	S	33,26	33,26	0	0	1
76	D	32,42	32,42	2	6	0,39794001
76	D	32,42	34,33	0	5	0,39794001
76	S	32,42	32,42	1	6	0,22184875
76	S	32,42	34,33	1	7	0,20065945
77	D	37,74	37,74	0	0	0,30103
77	S	37,74	37,74	0	0	1
79	D	30,90	30,90	0	0	0,69897
79	D	30,90	34,04	1	6	1
79	S	30,90	30,90	0	0	0,30103
79	S	30,90	34,04	3	6	1
80	D	30,38	30,38	0	0	0,52287875
80	S	30,38	30,38	0	0	0,69897
81	D	19,20	19,20	0	0	1,30103
81	S	19,20	19,20	0	0	1,30103
82	S	41,37	41,37	0	0	0,09691001
84	D	23,81	23,81	0	0	0,30103
84	S	23,81	23,81	0	0	0,39794001
85	D	17,48	17,48	0	0	1
85	D	17,48	24,92	0	0	1,30103
85	D	17,48	25,03	0	9	1,30103
85	S	17,48	17,48	0	4	0,69897
85	S	17,48	24,92	1	2	1,30103
85	S	17,48	25,03	7	4	1,30103
86	D	35,78	35,78	0	0	0,22184875
86	D	35,78	38,14	0	0	0,15490196
86	S	35,78	35,78	0	0	0,09691001
86	S	35,78	38,14	0	0	0,09691001
88	D	41,74	41,74	0	0	1
88	D	41,74	45,85	0	0	1,30103
88	S	41,74	41,74	0	0	0,39794001
88	S	41,74	43,41	0	0	1
88	S	41,74	45,85	-6	12	1
89	D	10,16	10,16	0	0	1,30103
89	S	10,16	10,16	0	0	1,30103
91	D	27,91	27,91	0	0	0,09691001
91	S	27,91	27,91	0	0	0,69897
92	D	27,57	27,57	0	0	0,09691001

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
92	D	27,57	29,63	0	0	0,09691001
92	S	27,57	27,57	0	0	0
92	S	27,57	29,63	0	0	0
93	D	22,99	22,99	0	0	0,09691001
93	D	22,99	25,56	0	4	1
93	S	22,99	22,99	0	0	0,09691001
93	S	22,99	25,56	0	2	1
94	D	16,50	16,50	0	0	1
94	S	16,50	16,50	0	0	1
95	D	42,10	42,10	0	0	0,09691001
95	D	42,10	42,71	0	0	0,30103
95	D	42,10	49,92	0	3	0,69897
95	S	42,10	42,10	0	0	0,69897
95	S	42,10	42,71	2	0	1
95	S	42,10	49,92	0	2	0,69897
96	D	31,16	31,16	0	0	0,22184875
96	S	31,16	31,16	0	0	0,22184875
97	D	22,03	22,03	0	8	0,79588002
97	S	22,03	22,03	1	6	0,69897
98	D	44,07	44,07	-1	0	1
98	S	44,07	44,07	1	0	1
99	D	37,34	37,34	-3	6	1
99	D	37,34	38,46	-1	3	1
99	S	37,34	37,34	0	4	1
99	S	37,34	38,46	1	3	1
100	D	40,55	40,55	0	0	0,30103
100	D	40,55	40,84	0	0	0,30103
100	S	40,55	40,55	0	0	0
100	S	40,55	40,84	0	0	0
101	D	49,60	49,60	0	0	0
101	S	49,60	49,60	0	0	0,09691001
102	D	35,44	35,44	0	3	0,69897
102	S	35,44	35,44	0	2	0,69897
104	D	31,74	31,74	0	0	0
104	S	31,74	31,74	0	0	0
105	D	16,76	16,76	0	0	0,39794001
105	D	16,76	19,02	2	1	0,52287875
105	S	16,76	16,76	-1	1	0,39794001
105	S	16,76	19,02	0	3	0,52287875
106	D	48,33	48,33	0	0	1
106	D	48,33	52,79	0	0	1
106	D	48,33	54,11	0	0	0,60205999
106	D	48,33	56,20	0	0	1
106	S	48,33	48,33	0	0	1
106	S	48,33	52,79	0	0	1
106	S	48,33	54,11	0	5	0,60205999
106	S	48,33	56,20	0	2	1
107	D	45,16	45,16	1	3	0,69897

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
107	S	45,16	45,16	1	3	0,69897
108	D	29,14	29,14	0	0	1
108	D	29,14	32,22	0	0	0,69897
108	D	29,14	33,07	0	0	1
108	S	29,14	29,14	0	0	1
108	S	29,14	32,22	2	-2	0,69897
108	S	29,14	33,07	0	0	0,69897
110	D	31,91	31,91	0	0	0,22184875
110	S	31,91	31,91	0	0	0
111	D	43,34	43,34	0	0	0
111	S	43,34	43,34	0	0	0
113	D	23,58	23,58	-5	0	1
113	S	23,58	23,58	6	0	1
114	D	26,74	26,74	0	0	0,22184875
114	D	26,74	27,66	0	0	0,22184875
114	D	26,74	29,13	0	0	0,22184875
114	D	26,74	29,98	0	0	0,22184875
114	D	26,74	30,81	0	0	0,30103
114	D	26,74	35,02	0	0	0,69897
114	D	26,74	44,02	0	0	1,30103
114	D	26,74	44,37	0	0	1
114	S	25,55	25,55	0	0	0,22184875
114	S	25,55	26,74	0	0	0,22184875
114	S	25,55	27,66	0	0	0,22184875
114	S	25,55	29,13	0	0	0,22184875
114	S	25,55	29,98	0	0	0,22184875
114	S	25,55	30,81	0	0	0,30103
114	S	25,55	35,02	0	0	0,69897
114	S	25,55	44,02	0	0	1
114	S	25,55	44,37	0	0	1
115	D	39,05	39,05	-1	2	1
115	D	39,05	41,36	-6	2	1
115	S	39,05	39,05	0	4	1
115	S	39,05	41,36	0	5	1
117	D	30,29	30,29	0	0	0
117	S	30,29	30,29	0	0	0
118	D	31,41	31,41	1	3	1
118	S	31,41	31,41	0	7	1
119	D	37,11	37,11	0	0	0
119	S	37,11	37,11	0	0	0
120	D	43,44	43,44	0	0	0,09691001
120	D	43,44	52,44	0	0	0,09691001
120	D	43,44	59,90	0	0	0,09691001
120	S	43,44	43,44	0	0	0,09691001
120	S	43,44	52,44	0	0	0,20065945
120	S	43,44	59,90	0	0	0,69897
121	D	25,95	25,95	-2	1	0,69897
121	S	25,95	25,95	0	3	1

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
123	D	12,88	12,88	0	0	0,49485002
123	D	12,88	15,73	0	0	0,52287875
123	D	12,88	18,63	0	0	0,69897
123	S	12,88	12,88	0	0	0,49485002
123	S	12,88	15,73	0	0	0,52287875
123	S	12,88	18,63	0	0	0,69897
124	D	32,59	32,59	0	8	1,30103
124	D	32,59	37,42	1	4	1
124	S	32,59	32,59	0	7	1,30103
124	S	32,59	37,42	0	5	1
125	D	24,72	24,72	0	-4	1
125	S	24,72	24,72	0	-4	1
128	D	25,96	25,96	0	0	1
128	S	25,96	25,96	0	0	1
129	D	47,11	47,11	-6	2	0,52287875
129	S	47,11	47,11	0	0	0,09691001
130	D	34,40	34,40	0	0	1,30103
130	D	34,40	39,94	0	0	1,30103
130	D	34,40	42,12	3	7	1,30103
130	D	34,40	44,16	-4	0	1,09691001
130	S	39,94	39,94	2	5	1,30103
130	S	39,94	44,16	4	0	1,09691001
131	D	34,84	34,84	0	0	0,30103
131	D	34,84	36,03	0	0	0,30103
131	S	34,84	34,84	0	0	0
131	S	34,84	36,03	0	0	0,09691001
132	D	40,32	40,32	0	0	0,09691001
132	S	40,32	40,32	0	0	0,09691001
133	D	40,91	40,91	0	0	0,09691001
133	D	40,91	42,32	0	0	0,22184875
133	S	40,91	40,91	0	0	0,09691001
133	S	40,91	42,32	0	0	0,22184875
135	D	22,54	22,54	0	0	1
135	S	22,54	22,54	1	1	1
137	D	23,65	23,65	0	0	0,69897
137	D	23,65	24,88	0	1	0,69897
137	S	23,65	23,65	0	0	0,09691001
137	S	23,65	24,88	0	0	0,39794001
138	D	15,50	15,50	1	5	1
138	D	15,50	17,62	0	7	1
138	D	15,50	18,00	1	6	1
138	S	15,50	15,50	1	5	1
138	S	15,50	17,62	2	5	1
138	S	15,50	18,00	0	10	0,90308999
139	D	35,32	35,32	1	4	1
139	S	35,32	35,32	0	0	1
140	D	30,12	30,12	0	0	0,22184875
140	S	30,12	30,12	0	2	0,69897

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
141	D	35,46	35,46	0	7	1
141	D	35,46	38,67	0	9	1
141	S	35,46	35,46	0	3	1
141	S	35,46	38,67	0	7	1
142	D	45,99	45,99	0	0	1,69897
142	D	45,99	49,88	0	0	1,52287875
142	S	45,99	45,99	0	0	1,69897
142	S	45,99	49,88	0	0	2
143	D	12,28	12,28	0	0	1,30103
143	D	12,28	17,07	0	0	1,30103
143	S	12,28	12,28	0	0	1,30103
143	S	12,28	17,07	1	3	1,30103
144	D	21,56	21,56	0	0	0,30103
144	D	21,56	22,98	0	3	0,30103
144	D	21,56	24,85	0	5	0,39794001
144	S	21,56	21,56	0	0	0,60205999
144	S	21,56	22,98	0	4	1
144	S	21,56	24,85	2	5	0,69897
145	D	38,30	38,30	0	0	0,22184875
145	D	38,30	38,30	0	0	0,22184875
145	D	38,30	39,71	0	2	0,30103
145	D	38,30	40,92	0	0	1,30103
145	S	38,30	38,30	0	0	0,22184875
145	S	38,30	38,30	0	0	0,22184875
145	S	38,30	39,71	0	0	1
145	S	38,30	40,92	0	0	1
146	D	20,55	20,55	0	0	2
146	S	20,55	20,55	0	0	2
147	D	15,57	15,57	0	0	0
147	S	15,57	15,57	0	0	0,09691001
149	D	22,97	22,97	0	0	0,52287875
149	S	22,97	22,97	-1	1	0,22184875
150	D	15,73	15,73	1	3	0,39794001
150	D	15,73	17,76	0	0	0,39794001
150	S	15,73	15,73	0	0	0,39794001
150	S	15,73	17,76	0	0	0,52287875
151	D	35,62	35,62	0	0	0,22184875
151	S	35,62	35,62	0	0	0,30103
152	D	42,59	42,59	0	2	0,69897
152	S	42,59	42,59	0	0	1
154	D	37,33	37,33	0	0	-0,0791812
154	S	37,33	37,33	0	0	-0,0791812
155	D	23,78	23,78	0	7	1
155	S	23,78	23,78	0	7	1
157	D	49,25	49,25	0	0	1
157	S	49,25	49,25	0	0	1
159	D	49,16	49,16	0	0	0,39794001
159	S	49,16	49,16	0	0	0,09691001

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
161	D	8,45	8,45	0	0	0,69897
161	S	8,45	8,45	0	0	0,39794001
162	D	11,66	11,66	1	3	1
162	D	11,66	13,51	2	4	0,79588002
162	S	11,66	11,66	0	3	1
162	S	11,66	13,51	2	3	0,79588002
163	D	27,67	27,67	0	0	-0,0791812
163	S	27,67	27,67	0	0	-0,0791812
164	D	25,36	25,36	1	2	1,30103
164	S	25,36	25,36	0	3	1,30103
165	D	23,89	23,89	0	0	0,20065945
165	S	23,89	23,89	0	2	0,39794001
167	D	8,88	8,88	0	0	0,52287875
167	D	8,88	11,17	1	5	0,69897
167	S	8,88	8,88	0	0	0,52287875
167	S	8,88	11,17	0	3	0,69897
169	D	27,26	27,26	3	5	0,39794001
169	S	27,26	27,26	3	5	0,39794001
170	D	13,06	13,06	1	4	1
170	D	13,06	15,09	1	5	1
170	D	13,06	17,26	3	6	1
170	S	13,06	13,06	1	6	1
170	S	13,06	15,09	3	6	1
170	S	13,06	17,26	6	6	1
171	D	24,15	24,15	0	0	0,39794001
171	D	24,15	28,31	0	0	0,52287875
171	S	24,15	24,15	0	0	0,30103
171	S	24,15	28,31	0	0	0,39794001
172	D	12,33	12,33	0	0	0,30103
172	D	12,33	18,60	-2	6	0,52287875
172	S	12,33	12,33	0	0	0,30103
172	S	12,33	18,60	3	5	0,52287875
173	D	38,26	38,26	0	0	1
173	D	38,26	39,41	0	0	1
173	S	38,26	38,26	6	2	1,30103
173	S	38,26	39,41	6	1	1,30103
175	D	13,81	13,81	0	0	0,09691001
175	D	13,81	16,40	0	0	0,22184875
175	D	13,81	18,89	0	0	0,09691001
175	S	13,81	13,81	0	0	0,22184875
175	S	13,81	16,40	0	0	0,09691001
175	S	13,81	18,89	0	0	0,09691001
177	D	20,15	20,15	2	3	0,90308999
177	S	20,15	20,15	0	0	0,90308999
178	D	17,84	17,84	0	0	0,09691001
178	S	17,84	17,84	0	0	0,09691001
179	D	7,01	7,01	0	0	0,09691001
179	D	7,01	10,74	0	9	0,69897

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
179	D	7,01	12,91	0	10	1
179	D	7,01	14,49	0	9	0,49485002
179	S	7,01	7,01	0	0	0,69897
179	S	7,01	10,74	0	8	0,69897
179	S	7,01	14,49	0	13	0,39794001
180	D	48,64	48,64	0	0	0,69897
180	S	48,64	48,64	0	0	0,69897
181	D	13,10	13,10	0	0	1
181	S	14,93	14,93	0	0	1,30103
182	D	26,03	26,03	0	0	0,30103
182	D	26,03	26,31	2	1	0,52287875
182	D	26,03	29,59	3	5	1
182	D	26,03	30,03	0	0	1
182	S	26,03	26,03	0	0	0
182	S	26,03	26,31	0	3	0,15490196
182	S	26,03	29,59	4	5	0,69897
182	S	26,03	30,03	0	3	1
184	D	9,85	9,85	0	0	0,15490196
184	D	9,85	21,60	0	7	1
184	D	9,85	25,19	0	8	1,30103
184	S	9,85	9,85	0	0	0,15490196
184	S	9,85	21,60	0	6	1
184	S	9,85	25,19	0	8	1
185	D	18,61	18,61	0	0	0,09691001
185	D	18,61	21,59	1	3	0,30103
185	S	18,61	18,61	4	1	0,69897
185	S	18,61	21,59	5	3	1
187	D	25,65	25,65	0	0	0,30103
187	S	25,65	25,65	0	0	0,60205999
188	D	27,81	27,81	2	5	0,69897
188	D	27,81	32,57	-2	2	1
188	S	27,81	27,81	0	7	0,69897
188	S	27,81	32,57	2	2	1
189	D	15,45	15,45	0	0	0,52287875
189	D	15,45	17,25	0	2	0,69897
189	D	15,45	20,14	2	5	1
189	S	15,45	15,45	0	0	0,52287875
189	S	15,45	17,25	1	2	0,52287875
189	S	15,45	20,14	2	5	1
190	D	35,77	35,77	0	0	0,69897
190	D	35,77	39,83	0	0	0,69897
190	S	35,77	35,77	0	0	0,69897
190	S	35,77	39,83	0	0	0,69897
192	D	28,16	28,16	0	3	1
192	S	28,16	28,16	1	4	1
193	D	7,98	7,98	0	1	0,52287875
193	D	7,98	9,86	0	5	0,69897
193	S	7,98	7,98	0	4	0,52287875

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
193	S	7,98	9,86	0	5	0,69897
194	D	10,24	10,24	0	0	0,09691001
194	S	10,24	10,24	0	0	0,09691001
196	D	25,95	25,95	0	0	0,69897
196	S	25,95	25,95	0	0	0,69897
197	D	30,08	30,08	0	0	0,22184875
197	D	30,08	32,28	0	0	0,52287875
197	D	30,08	33,22	0	0	0,52287875
197	S	30,08	30,08	0	0	0,30103
197	S	30,08	32,28	0	0	0,30103
197	S	30,08	33,22	0	0	0,30103
198	D	45,98	45,98	0	0	0
198	S	45,98	45,98	0	0	0,92081875
199	D	27,90	27,90	0	-2	1
199	D	27,90	30,50	0	-7	1,30103
199	S	27,90	27,90	2	-2	1
199	S	27,90	30,50	-1	-5	1,09691001
200	D	23,17	23,17	0	0	0,22184875
200	S	23,17	23,17	0	0	0,69897
201	D	46,08	46,08	0	10	1
201	D	46,08	46,59	2	4	1
201	D	46,08	48,61	0	5	1,30103
201	D	46,08	48,85	0	4	1,30103
201	S	46,08	46,08	1	4	1
201	S	46,08	46,59	1	8	1
201	S	46,08	48,61	0	5	1,30103
201	S	46,08	48,85	0	4	1,30103
202	D	10,70	10,70	0	0	0,30103
202	D	10,70	16,78	0	0	0,52287875
202	S	10,70	10,70	0	0	0,52287875
202	S	10,70	16,78	0	0	0,52287875
203	D	26,68	26,68	0	3	1
203	D	26,68	28,94	0	5	0,88605665
203	D	26,68	30,21	0	9	1
203	S	26,68	26,68	0	4	1
203	S	26,68	28,94	2	8	0,88605665
203	S	26,68	30,21	1	8	1
204	D	44,84	44,84	0	0	0,22184875
204	S	44,84	44,84	0	0	0,22184875
206	D	14,63	14,63	0	0	0
206	S	14,63	14,63	0	0	0
207	D	11,45	11,45	0	0	0,69897
207	S	11,45	11,45	0	0	0,69897
209	D	11,29	11,29	0	0	1
209	S	11,29	11,29	0	0	1
210	D	20,94	20,94	1	1	1,30103
210	S	20,94	20,94	8	0	1,30103
211	D	33,98	33,98	0	0	0,30103

ID	Olho	Idade (1°)	Idade	X	Y	AV [Logmar]
211	S	33,98	33,98	0	0	0,09691001
212	D	21,30	21,30	-9	0	1,30103
212	D	21,30	30,63	-11	1	1,30103
212	S	21,30	21,30	11	1	1,30103
212	S	21,30	30,63	12	0	1,30103

APÊNDICE B – Texto para publicação

Fixation pattern in Stargardt disease. A Longitudinal Study.

Andre M. V. Messias^{1, 2}, Antonio A. V. Cruz², Susanne Trauzettel-Klosinski¹

1: Department of Pathophysiology of Vision and Neuro-Ophthalmology, University Eye Hospital Tübingen - Germany

2: Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto – USP – Brazil.

Purpose: The aim of this study was to determine the chronological and spatial features of the eccentric fixation locus developed by patients with Stargardt disease.

Methods: The fixation locus (FL) in the visual field is the equivalent of the Preferred Retinal Locus (PRL) on the retina. FL positions were determined with Tübingen Perimetry by measuring the location of the blind spot using a image analyses procedure. The total sample was composed by 349 eyes of 175 patients with electrophysiologically confirmed Stargardt disease. They yielded 725 visual fields measured at baseline and during follow-up. **Results:** Eccentric fixation was found from the beginning in 116 eyes (33%), while 80 (23%) eyes could be monitored during the transition from central to eccentric fixation. There is a probability of 50% of developing eccentric fixation after 2.8 years of follow up. The spatial analyze showed that 78% of the eyes that experienced eccentric fixation placed their FL below the central scotoma, 10% used the left side of the scotoma, 9% the right and 3% upper the scotoma on visual field. After choosing a fixation locus, 67% kept it in the same area on the next consultations. **Conclusions:** In a long-term follow-up investigation of fixation locus positions, the temporal and spatial characteristics of the new FL in Stargardt disease are presented. Although central scotoma, patients can keep central fixation during different intervals before finding an adaptive eccentric fixation area, but we were able to show that 50% of the patients used a FL in at least 3 years of follow-up. The majority of the patients showed a FL below the central scotoma which is considered favorable for horizontal reading.

1. Introduction

Stargardt disease is the most common hereditary macular dystrophy¹. The incidence of Stargardt disease is unknown but rough estimates place the rate of prevalence between 1 in 8 000 and 1 in 10 000. Men and women are equally affected and there appears to be no racial predilection. The disease is an autosomal recessive macular degeneration that is bilateral and symmetrical, with diminished central vision as the hallmark initial symptom². Several authors have reported wide age-ranges for the onset of symptoms ranging from 6 to 65 years of age²⁻⁴.

There is a tremendous heterogeneity in the presentation of Stargardt macular degeneration but it is well described that these patients develop often a central scotoma along the course of the disease^{1-3;5}.

Clinical descriptions point that the macular degeneration started as fine, punctate, pigmentary changes, with transmission retinal pigment epithelial defects, or as flecks. And progresses into a garland of perifoveal, subretinal flecks with small, central, areolar, chorioretinal atrophy. At the end-stage, there is a larger, central area of choroidal atrophy and a wider wreath of subretinal flecks⁶.

In consequence of the impairment of the foveal function, these patients lose their ability to fixate targets and analyze images with the central retinal area⁷⁻⁹. A peripheral retinal locus can take over this function^{10;11}. This technique is called "eccentric viewing" which is an adaptation of the central oculomotor control system to the absence of the foveal functionality¹².

Using an eccentric area for fixation is considered to be the only possibility for these patients to achieve their every day visual needs, as manual tasks, orientation and reading isolated words or paragraphed text¹³⁻¹⁵. This eccentric fixation locus area is called "Preferred Retinal Locus" (PRL) and can become the new center of the visual

field by changing the oculomotor reference from the fovea to a nonfoveal locus in patients with bilateral macular scotoma¹².

Difficulty in reading is the most frequent complaint of patients with macular diseases¹⁶. The new area of fixation poorer in spatial resolution than the original fovea; therefore the conventional rehabilitation for patients with macular diseases involves the prescription of magnification by either optical or electronic means. Magnification compensates for loss of acuity, however, reading speed is still impaired when using magnifiers, on average to < 50 words/min in subjects with central field loss¹⁷. Reading can be defined as fluent when > 80 words/min¹⁸. Reading speed in macular disease is not fully correlated with visual acuity, age, or scotoma size¹⁹⁻²² but with fixation stability²³. It has also been shown that other features of the fixation behavior play an important role on reading performance and rehabilitation success²⁴. Aulhorn showed that eccentric fixation can be demonstrated in visual field examinations by the scotoma shift²⁵. As scotoma is shifted together with the blind spot, the blind spot can thus serve as a reference scotoma for determination of the new fixation locus.

Rohrschneider⁸ and Sunness⁹ described some characteristics of the fixation behavior in Stargardt disease, however, some questions remain unanswered, in particular, regarding the chronological features of the development of eccentric fixation.

The aim of this study was to examine the development of eccentric fixation in patients with Stargardt disease by long-time follow-up using central perimetry.

2. Methods

Tübingen perimetry: Fixation Locus positions were determined by Tuebingen Manual Perimetry (Figure 1). Tübingen Perimetry allows high-resolution examination of the central 30° of the visual field. The examination was performed under standard

conditions²⁶ using a 30-arcmin light spot as a fixation target (320 cd/m²) and a background luminance of 3.2 cd/m². Exams made with kinetic (Manual) and Static (Automated) perimetry systems were included in this study.

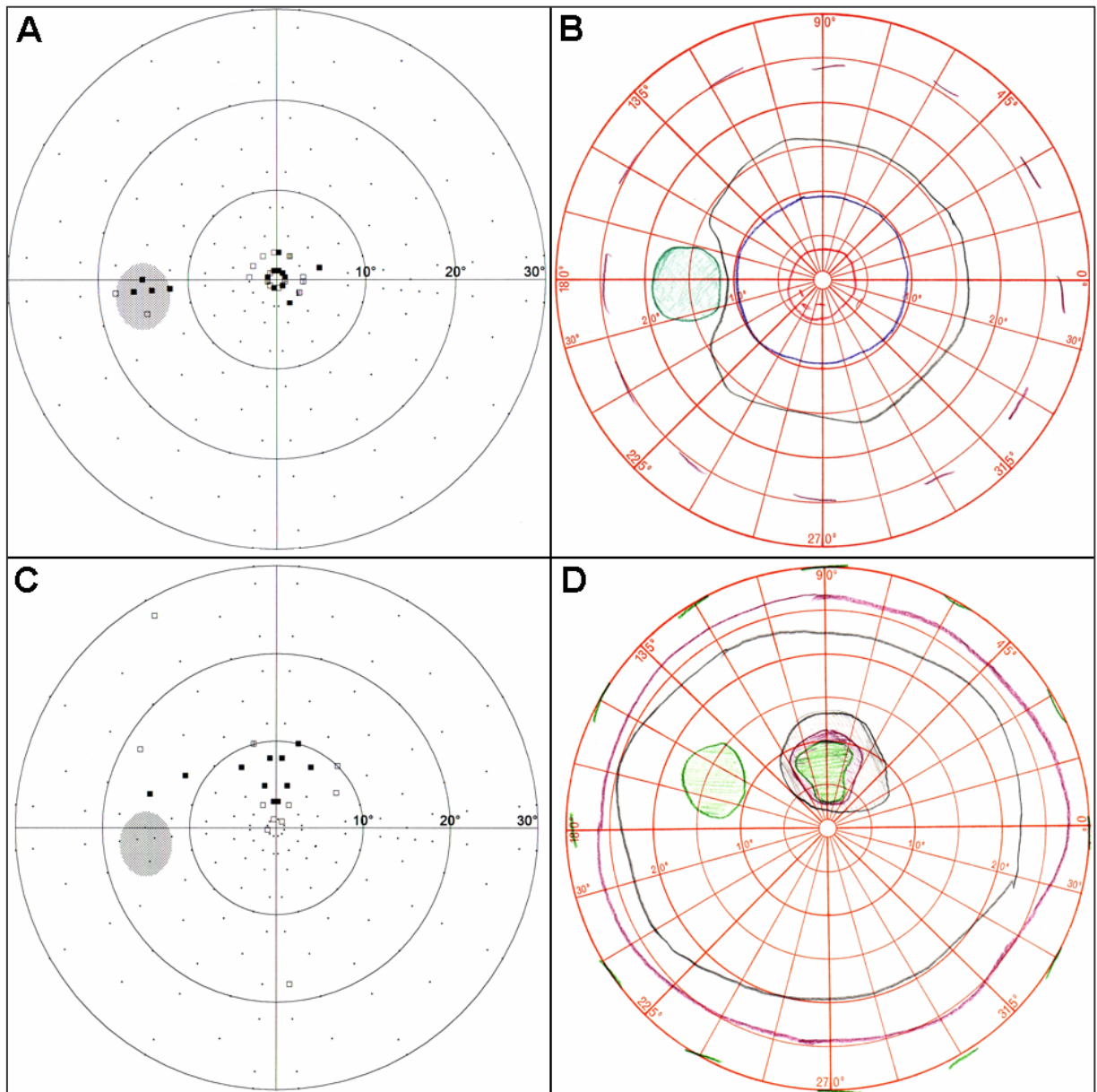


Figure 1 - Assessment of fixation behavior in patients with absolute central scotoma by means of Tuebingen Manual Perimetry (30° visual field). A and B (automated and manual respectively): In central fixation, the scotoma is located in the center and the blind spot is at its normal location. C and D: In eccentric fixation, the scotoma and the blind spot are shifted.

In the manual perimetry, a test target (diameter 10 arcmin, 320 cd/m² and at least three lower light intensities) was moved with a velocity of 1°–2° per s (Goldmann standard). Special consideration was given to the location and size of the central scotoma and the location of the blind spot. The automated system used a threshold strategy.

Patients: Files from 175 patients with electro-physiologically confirmed Stargardt disease (349 eyes), from the Tübingen University Eye Hospital, were analyzed. In total, 725 visual fields, (mean per patient = 0,89 visual fields per year) realized at baseline and during follow-up were scanned with a commercial scanner (CanoScan LiDE 35) and their image files were saved in to a data bank for further measurements. When the blind spot was not found due to fixation instability the exam was not included. Patient age in the first consultation ranged from 7 to 50 years (median = 28), in equal distribution for both sex, 53% were males (Figure 3).

Refractive errors were never higher than $\pm 5,0$ D and there was no other ophthalmologic diagnostics.

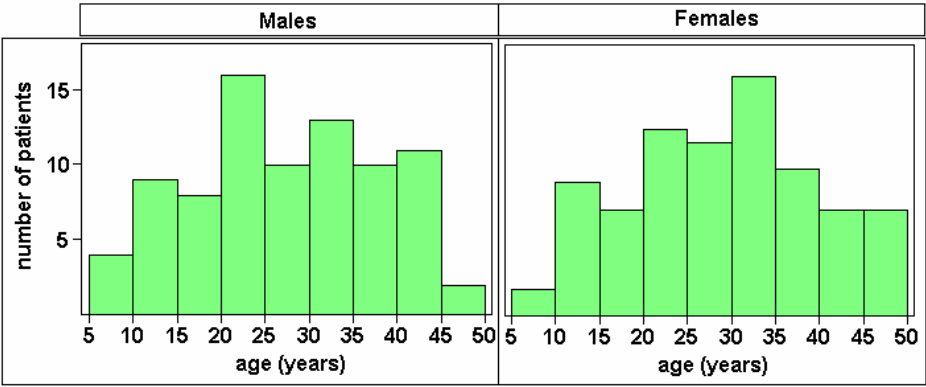


Figure 3: Patients age distribution in both sex at the first consultation, age ranged from 7 to 50 years.

Measurement: The determination of the blind spot location was performed using newly developed imaging software. The software consists of a Windows® compatible application developed with Delphi 5 ambient. A data bank constructed with paradox tables was used to store the clinical relevant information, such as visual acuity, age and fixation coordinates. The measurement procedure has 2 steps. First, the user

calibrates a semi transparent image to be superimposed on the visual fields. This is made by clicking on the center of the exam and on a 30° mark along the horizontal line. Secondly, a semi transparent image (light blue frames in figure 3) containing the original position of the blind spot (based in normal values²⁷) is adjusted.

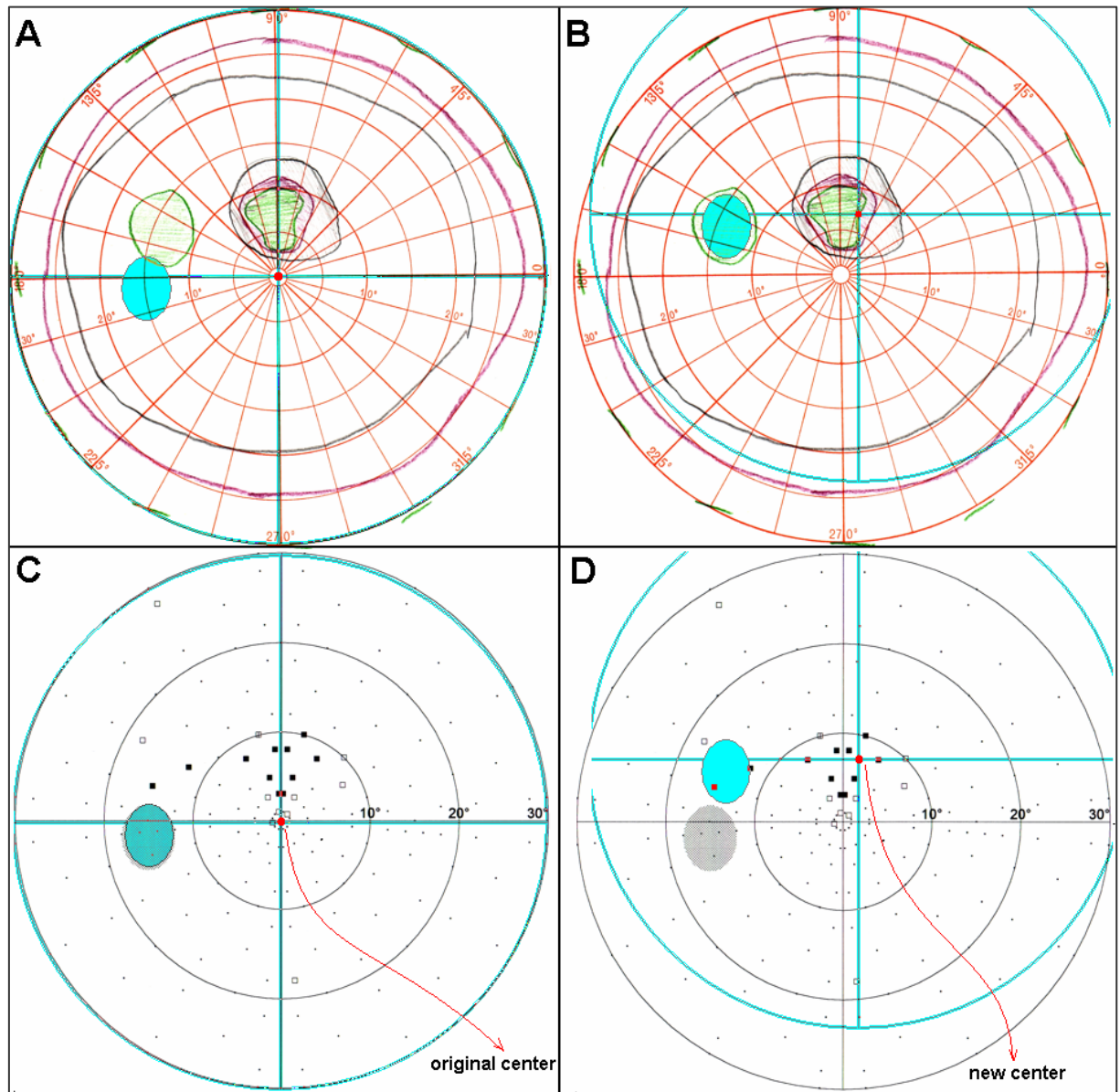


Figure 3: Software measurement: A and C: The visual fields are superimposed by a calibrated transparent form (blue frames) with the presumed foveal center and the original blind spot position (based on measurement in normal subjects)²⁷. B and D: The transparent form can be shifted until it is aligned with the new blind spot position. Red points are placed on the center of the transparent form.

This frame can be shift by the user to match its blind spot to the blind spot of the visual field, the program register the distance between the original and the new visual frame's center with accuracy of 1°(Figure 3).

3. Results

Groups: After visual fields measurement, we could divide the sample in 3 groups according to their fixation behavior during follow-up. Eccentric fixation was found from the beginning in 116 eyes (33%) – group: “Eccentric”; 80 (23%) eyes could be monitored during the transition from central to eccentric fixation – group: “Central-Eccentric” and the other 153 eyes (44%), kept central fixation among the period of follow up – group: “Central”.

Follow up: Excluding the eyes that yield only one visual field (102 eyes in group Central and 49 eyes in group Eccentric; naturally in group Central – Eccentric all eyes yield more than on visual field) The groups Central and Central-Eccentric

presented similar follow up lengths ($p>0,05$), mean $\pm$ SD group Central = $5,33 \pm 3,97$ years; group Central – Eccentric = $6,82 \pm 5,24$ years.

Eyes from group

Eccentric were followed during a shorter period of time $4,02 \pm 3,18$ years (Figure 4).

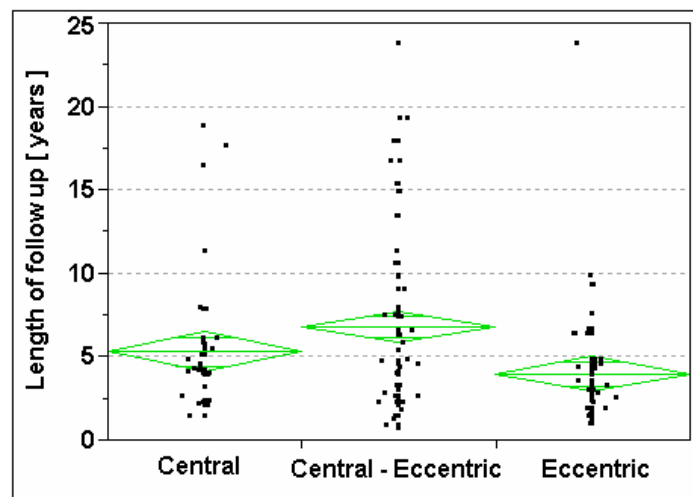


Figure 4: Distribution of length of follow up in the 3 groups. The central line of the green shape are the mean value, the vertical extremities are the lower and upper 95% confidence interval and the shape width is proportional to the number of eyes in each group.

Visual acuity: In the first consultation, the visual acuity is worse ($p < 0,05$) in the group with eccentric fixation from the baseline (Figure 4), mean $\pm$ SD of group Central = $0,49 \pm 0,45$ logMAR (decimal = 0,5), than in group Central-Eccentric = $0,50 \pm 0,37$ logMAR (decimal = 0,4) and group Eccentric = $0,90 \pm 0,26$ (decimal = 0,2). The visual acuity is constant in the group “Central” and in the group “Eccentric”, but becomes worse with time in the group who experience transition, “Central-Eccentric”.

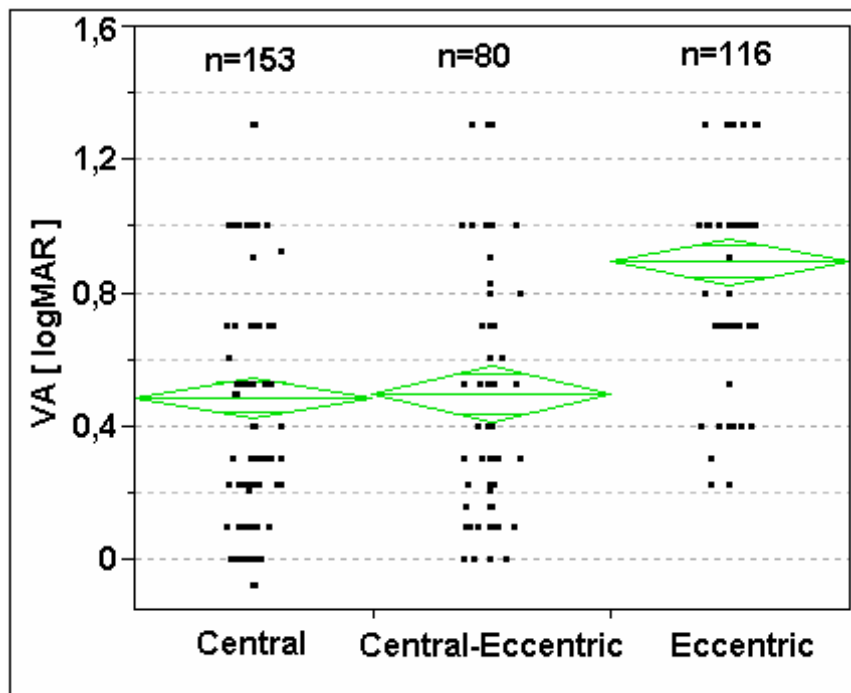


Figure 4: Distribution of the visual acuity (logMAR) in the groups at the first consultation. The central line of the green shape are the mean value, the vertical extremities are the lower and upper 95% confidence interval and the shape width is proportional to the number of eyes in each group.

Visual acuity and follow up:

Groups Central and Eccentric kept a constant visual acuity during follow up time, but group Central-Eccentric showed a progressive worsening of visual acuity during the period. Figure 5 shows the visual acuity distribution during the follow up time.

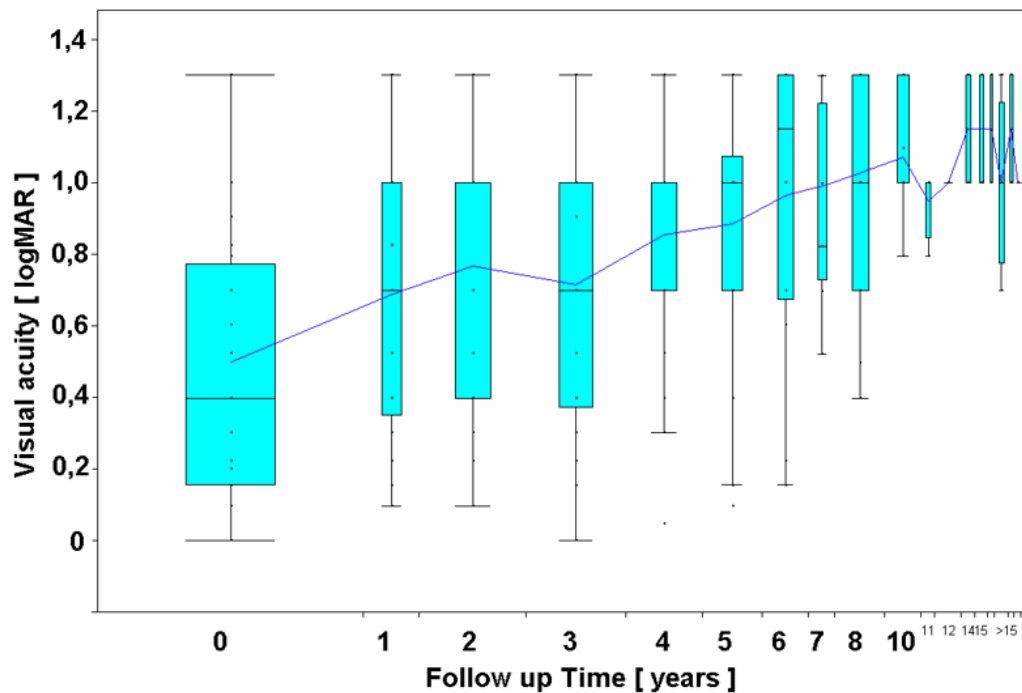


Figure 5: Visual acuity (LogMar) of the patients from the group Central-Eccentric versus length of follow up. The abscissa is time in years; all boxes contain visual acuities measured within an interval time. For example, “0” from the base line until one year follow up. The box width is proportional to the number of eyes included in the respective interval.

Time for developing the eccentric fixation: There is a probability of 50% of developing the eccentric fixation after 2,8 years of follow up. The figure 6 shows the probability estimates of eccentric fixation related with follow up time. This calculation is result of a survival function adjustment using the product-limit (Kaplan-Meier) method. After that exponential function was fitted in order to determinate the follow up time for 50% of probability.

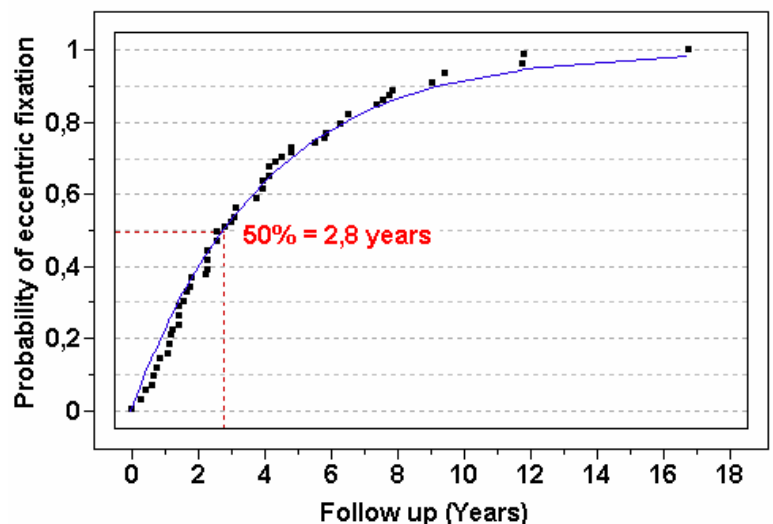


Figure 6: Probability of eccentric fixation depending of follow up length

Fixation Locus Position: A total of 78% (39% OD, 39% OS) of the eyes from groups “Eccentric” and “Central-Eccentric” had their scotoma shifted upwards, 9% (1% OD, 9% OD) to the right, 9% to the left (6% OD, 3% OS) and 3% (2% OD, 1% OD) downwards (Figure 7).

Shifting scotoma upwards means fixation locus below the scotoma and shifting to right means fixation on the left side of the scotoma.

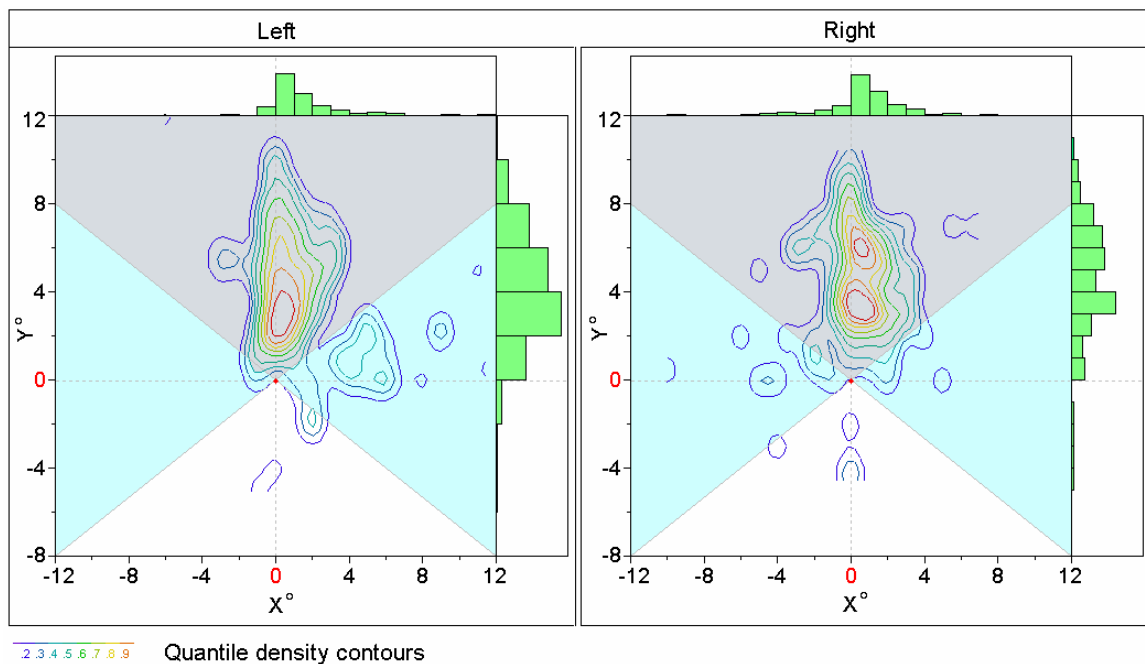


Figure 7: Quantile density estimation of the scotoma location in the visual fields. The quantile density estimation describes how dense the data points are at each point in that surface. The contours are 10% quantile intervals.

Fixation locus & follow up:

The mean distance between fixation locus positions from two consecutive visual fields of the same eye was 2° (standard deviation: ± 1.6 , maximum: 8°, $n = 176$). During the follow up time 67% of eyes kept their scotoma within the same eighth, in 21% scotoma was shifted between the up and up-right sectors, 6% between the up and left-up. Only 7% made other transitions (Figure 8 A and B).

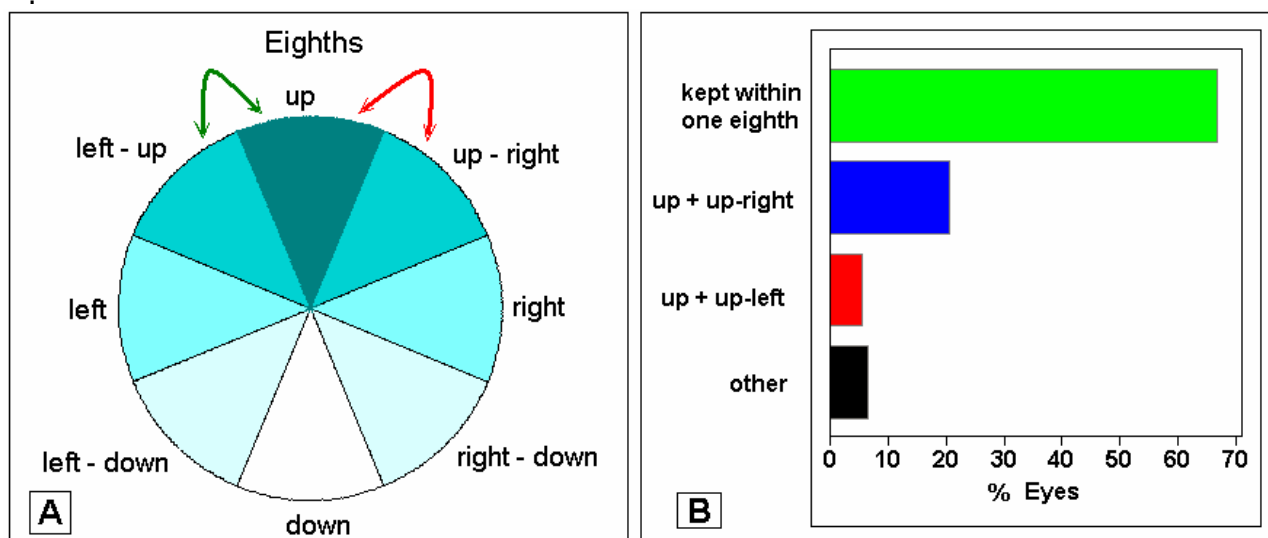


Figure 8: A – Visual fields transitions schema. B – Distribution of the examined eyes that kept their fixation locus within one eighth or experienced transitions.

4. Discussion

In this present study we described a simple and inexpensive technique for quantitative determination of the FL in visual fields and we used this method to evaluate retrospectively and longitudinally the fixation pattern in a large sample of Stargardt patients.

This measurement technique is based on the normal anatomical relations between the fovea and optical nerves position, hence the relations between visual field center and blind spot. Thus, we developed a computer program that allows the superimposition of a calibrated semi transparent form, which contains the normal spatial relation between blind spot and center, (Figure 3) on visual fields. Nevertheless, a previous description using the scanner laser ophthalmoscope (SLO) showed considerable intra-individual variability between these relations in a normal population, suggesting inaccuracy when estimation of the original foveal position is necessary in patients with macular diseases²⁷. Yet, as we performed a longitudinal analysis, we were able to evaluate examinations before any changing on fixation behavior has occurred in a large group of patients (groups Central + Central-

Eccentric = 196 patients) and in all of those we were able to adjust the transparent form, which means that they had, at least in our semi-manual observation, the normal distances between center and blind spot. As result of that, we considered the system variability acceptable.

Accordingly, other clinical studies^{9;25} used these relations to determine the new position of fixation, and in a further study our group will be able to compare this data with SLO measurements from the same cohort.

Our data shows a statistically significant difference between visual acuity of patients with central and eccentric fixation (Figure 4), and in our Central-Eccentric group, we were able to show impairment of the visual acuity in relation with length of follow up time (Figure 5). These results can hide important information about the stage of the macular degeneration; in fact, first visit visual acuity from eyes that kept central fixation along the follow up time did not differ from those measured in the first visit in eyes that in developed eccentric fixation in a similar follow up length. This shows that visual acuity alone do not predict the disease evolution.

Using a survival function calculation (Kaplan-Meyer) we estimated the probability of development of eccentric fixation depending of length of follow up time. This analyze showed that in 2,8 years 50% of the patients from group Central-Eccentric developed a FL outside the fovea.

Eccentric fixation is an adaptation of the oculomotor system in order to regain visual functions lost with the foveal degeneration, hence bilateral absolute functional incapacity of this area is necessary for this development^{11;15;28}. Stargardt patients can present an intermediate phase on the development of the disease, in fact, before an absolute scotoma takes place, a ring scotoma can appear surrounding the fovea⁸. The intact central area can be used for recognizing one letter of the visual acuity chart but is not large enough to attempt visual requirements for other tasks such as

reading. Because of this pattern of progression, the visual acuity measurement can give false impressions of the stage of the disease.

This assessment can help clinicians to handle patients that not yet have an absolute scotoma, but visual functional impairment and complaints about the macular function loss; in order to plan rehabilitation and also to better information about prognoses, even though visual acuity conceal functional impairment.

Our data show that, most Stargardt patients have their eccentric fixation locus below the central scotoma on the visual fields (placed upwards on retina – scotoma shifted upwards) (Figure 7). This result is in accordance with other studies, which show a clear predominance of the new FL to be placed on upper or upper left retina^{15;29}.

The preference for upper visual field can not be explained by the spatial resolution in this area, cone distribution is radially asymmetrical, horizontal meridian has more density than vertical³⁰, however focal electroretinogram and evoked potentials assessments shows an higher sensitivity on the upper retina.

Reading is visual task that must be taking in account when discussing the new fixation area position. According to the studies of Aulhorn^{31;32} a trained reader needs a minimal reading visual field of 2° each horizontally and of 1° each vertically from the fixation point for reading bookprint. Later on, other researchers named this minimal field area “visual span” which is the number of characters that can be recognized at a glance³³. Consequently, the range of reading ability is limited by the resolution of retinal locus and by the minimal reading visual field^{34;35}.

In a review study, Trauzettel-Klosinski³⁵ discusses the questions related to the preferential directions that patients with macular scotoma chose to find the new area of fixation on visual field. Summarizing, placing the FL below the scotoma (upper retinal are) is considered favorable for horizontal reading, because it does

not cover any part of the current line to be read, do not constrict the “visual span” (neighther by the blind spor nor by the scotoma) and the lower visual field is free for navigating the page.

However, several studies do not point the area below the scotoma as the prefered new fixation area in approximately 50% of evaluated patients^{29;36}. The theory to explain this phenomen is based on the susteined attentional concept, and that patients place their new fixation locus on areas where they achieve high attentional capabilities. Altpeter³⁷ showed an attentional deficity upper and/or lower visual field areas and it could explain why patients chose spontaneously other areas for fixation.

On the same word, our results showed that patients keep the FL in a small area of the visual field during follow-up, which also indicates a preference for a certain FL location that can be influenced by pre-existing attentional capabilities on these visual field areas³⁷.

In conclusion, patients with Stargardt macular degeneration often develop a central scotoma and they chose an eccentric fixation locus below the scotoma to regain visual function. The pattern of the eccentric fixation development is described and it is important information for rehabilitation programs.

Reference List

1. Kapadia ODS. Stargardt's macular dystrophy. Clin Eye Vis Care 2000;12:71-8.
2. Noble KG, Carr RE. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 1979;97:1281-5.
3. Hadden OB, Gass JD. Fundus flavimaculatus and Stargardt's disease. Am J Ophthalmol 1976;82:527-39.
4. Klien BA, Krill AE. Fundus flavimaculatus. Clinical, functional and histopathologic observations. Am J Ophthalmol 1967;64:3-23.

5. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, et al. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:628-38.
6. Mansour AM. Long-term follow-up of dominant macular dystrophy with flecks (Stargardt). *Ophthalmologica* 1992;205:138-43.
7. Armstrong JD, Meyer D, Xu S, Elfervig JL. Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 1998;105:448-57.
8. Rohrschneider K, Gluck R, Blankenagel A, Volcker HE. [Fixation behavior in Stargardt disease. Fundus-controlled studies]. *Ophthalmologe* 1997;94:624-8.
9. Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. *Ophthalmology* 1996;103:1458-66.
10. von Noorden GK, MACKENSEN G. Phenomenology of eccentric fixation. *Am J Ophthalmol* 1962;53:642-60.
11. Whittaker SG, Budd J, Cummings RW. Eccentric fixation with macular scotoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:268-78.
12. White JM, Bedell HE. The oculomotor reference in humans with bilateral macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1149-61.
13. Timberlake GT, Mainster MA, Peli E, et al. Reading with a macular scotoma. I. Retinal location of scotoma and fixation area. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1137-47.
14. Cummings RW, Whittaker SG, Watson GR, Budd JM. Scanning characters and reading with a central scotoma. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:833-43.
15. Trauzettel-Klosinski S, Tornow R. Fixation behavior and reading ability in macular scotoma – assessed by Tübingen manual perimetry and Scanning laser ophthalmoscopy. *NeuroOphthalmology* 1996;16:241-53.
16. Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, et al. Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1309-15.

17. Legge GE, Rubin GS, Pelli DG, Schleske MM. Psychophysics of reading--II. Low vision. *Vision Res* 1985;25:253-65.
18. Whittaker SG, Lovie-Kitchin J. Visual requirements for reading. *Optom Vis Sci* 1993;70:54-65.
19. Ergun E, Maar N, Radner W, et al. Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003;110:65-9.
20. Legge GE, Ross JA, Isenberg LM, LaMay JM. Psychophysics of reading. Clinical predictors of low-vision reading speed. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:677-87.
21. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677-91.
22. Fletcher DC, Schuchard RA, Watson G. Relative locations of macular scotomas near the PRL: effect on low vision reading. *J Rehabil Res Dev* 1999;36:356-64.
23. Crossland MD, Culham LE, Rubin GS. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24:327-33.
24. Nilsson UL, Frennesson C, Nilsson SE. Location and stability of a newly established eccentric retinal locus suitable for reading, achieved through training of patients with a dense central scotoma. *Optom Vis Sci* 1998;75:873-8.
25. Aulhorn E, Michelfelder F. [Comparison of fixation displacement in organic macula diseases and in physiologic dark scotoma]. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges* 1972;71:487-91.
26. Aulhorn E, Durst W. [Significance of perimetry of the blind spot for clinical diagnosis]. *Fortschr Ophthalmol* 1987;84:631-4.
27. Rohrschneider K. Determination of the location of the fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3257-8.
28. Schuchard RA. Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneratio. *Can J Ophthalmol* 2005;40:303-12.

29. Guez JE, Le Gargasson JF, Rigaudiere F, O'Regan JK. Is there a systematic location for the pseudo-fovea in patients with central scotoma? *Vision Res* 1993;33:1271-9.
30. Curcio CA, Sloan KR, Jr., Packer O, et al. Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science* 1987;236:579-82.
31. Aulhorn E. [Fixation width and fixation frequency of the contours presented in reading.]. *Pflugers Arch* 1953;257:318-28.
32. Aulhorn E, VOGES W. [Parafoveal visual fields in relation to the position of the presented contours.]. *Pflugers Arch* 1953;257:329-42.
33. Legge GE, Ahn SJ, Klitz TS, Luebker A. Psychophysics of reading--XVI. The visual span in normal and low vision. *Vision Res* 1997;37:1999-2010.
34. Trauzettel-Klosinski S, Teschner C, Tornow R, Zrenner E. Reading strategies in normal subjects and patients with macular scotoma assessed by two new methods of registration. *NeuroOphthalmology* 1994;14:15-30.
35. Trauzettel-Klosinski S. Reading disorders due to visual field defects: a neuro-ophthalmological view. *NeuroOphthalmology* 2002;27:79-90.
36. Fletcher DC, Schuchard RA. Preferred retinal loci relationship to macular scotomas in a low-vision population. *Ophthalmology* 1997;104:632-8.
37. Altpeter E, Mackeben M, Trauzettel-Klosinski S. The importance of sustained attention for patients with maculopathies. *Vision Res* 2000;40:1539-47.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)