

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Fatores genéticos subjacentes a discromatopsia congênita, uma  
doença com implicações sociais negligenciadas**

**Eliseu Esdras Simões Brambilla**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade  
de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo

Orientador:  
Prof. Dr. Luis Eduardo Soares Netto

**São Paulo  
2022**

## **DEDICATÓRIA**

ESTE TRABALHO É DEDICADO, EM PRIMEIRO LUGAR, AOS MEUS PAIS POR TEREM SE ESFORÇADO TANTO EM ME FORNECER TODO O NECESSÁRIO PARA ESTAR ONDE ESTOU, EM SEGUNDO LUGAR, A TODO O CORPO DOCENTE E DISCENTE QUE TEM FEITO O POSSÍVEL PARA AJUDAR NA MINHA FORMAÇÃO E, EM TERCEIRO LUGAR, A TODOS OS MEUS COLEGAS E AMIGOS POR TEREM TORNADO MINHA JORNADA MAIS TRANQUILA.

## RESUMO

A discromatopsia congênita - chamada comumente de daltonismo hereditário - é uma disfunção silenciosa na sociedade contemporânea, justamente por conta que o indivíduo com esta condição sempre enxergou as cores da mesma forma, sendo este o normal para ele. Além disso, por afetar uma pequena parcela de pessoas e por algumas delas não saberem que possuem esta condição, o daltonismo acaba sendo negligenciado por parte da população, incluindo professores e alunos.

A genética por trás do daltonismo é complexa, envolvendo uma série de genes e mutações germinativas. Diversos estudos realizados nas últimas décadas mostraram que existe uma combinação de genes que podem ser afetados, levando a diferentes tipos de daltonismo, mostrando assim que o mapa genético do indivíduo pode determinar o tipo de discromatopsia que ele possui. Dentro do espectro de luz visível, temos a visão humana que varia entre algumas cores e isso pode ser afetado por conta de uma mutação genética que veio dos pais levando assim a discromatopsia congênita.

Muitos daltônicos, senão todos, tiveram alguma dificuldade durante algum período de sua vida por conta desta condição e alguns deles podem até ter sofrido algum tipo de discriminação por não conseguir diferenciar totalmente as cores apresentadas e, na área da saúde, algumas disciplinas exigem a diferenciação de cores na identificação de algumas células de cultura, por exemplo. Desta forma, espera-se que esta monografia contribua para que no futuro haja uma maior preocupação com esta população e que ajude os portadores desta condição a entenderem melhor a condição que possuem.

De acordo com o Decreto Federal que dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência (1999), em seu artigo de número quatro, no qual discorre sobre a deficiência visual, o problema da visão de cores não é ao menos citado, o que comprova a negligência quanto ao assunto. Dessa forma, um candidato daltônico poderia participar de um concurso público como uma Pessoa Portadora de Deficiência? Como não está no Decreto, teoricamente não poderia, mas veremos ao longo do trabalho que, como o Direito não é uma ciência exata, já houve caso em que o candidato daltônico pôde permanecer como uma Pessoa

Portadora de Deficiência dentro do concurso. Mesmo após existirem casos como esse, o Decreto ainda não foi atualizado.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é conscientizar, abordar e analisar sobre este tema, assim como o impacto deste sobre aqueles que possuem esta condição, como os estudantes da área da saúde, além de apresentar a genética envolvida. Foi realizada uma revisão da literatura, com a coleta de informações dos estudos sobre o assunto para embasar e mostrar as dificuldades encontradas a respeito da discromatopsia no cenário atual, comparando estas informações para análise dos dados.

**Palavras-chave:** discromatopsia; daltonismo; negligência; espectro; genética.

## **ABSTRACT**

Congenital dyschromatopsia - commonly called hereditary color blindness - is a silent disorder in contemporary society, precisely because the individual with this condition has always seen colors in the same way, which is normal for him. In addition, because it affects a small portion of people and because some of them do not know they have this condition, color blindness ends up being neglected by part of the population, including teachers and students.

The genetics behind color blindness are complex, involving a number of genes and germline mutations. Several studies carried out in the last decades have shown that there is a combination of genes that can be affected, leading to different types of color blindness, thus showing that the individual's genetic map can determine the type of dyschromatopsia he has. Within the visible light spectrum, we have human vision that varies between some colors and this can be affected by a genetic mutation that came from the parents, thus leading to congenital dyschromatopsia.

Many, if not all, colorblind had some difficulty during some period of their lives because of this condition and some of them may have even suffered some kind of discrimination for not being able to fully differentiate the colors presented and, in the area of health, some disciplines require differentiation of colors in the identification of some cultured cells, for example. In this way, it is expected that this monograph will contribute so that in the future there will be a greater concern with this population and that it will help people with this condition to better understand their condition.

According to the Federal Decree that provides for the National Policy for the Integration of Persons with Disabilities (1999), in its article number four, in which it discusses visual impairment, the problem of color vision is not even mentioned, which proves negligence on the subject. In this way, could a color-blind candidate participate in a public tender as a Person with a Disability? As it is not in the Decree, theoretically it could not, but we will see throughout the work that, as Law is not an exact science, there have already been cases in which the color-blind candidate could remain as a Person with a Disability within the contest. Even after there are cases like this, the Decree has not yet been updated.

Therefore, the objective of this work is to raise awareness, approach and analyze this topic, as well as its impact on those who have this condition, such as health students, in addition to presenting the genetics involved. A literature review

was carried out, with the collection of information from studies on the subject to support and show the difficulties encountered regarding dyschromatopsia in the current scenario, comparing this information for data analysis.

## Lista de figuras e tabelas

	Página
<b>Figura 1.</b> proporção de dicromatas (sólido) e tricromático anômalo (hachurado) que estavam cientes de sua condição no ensino primário, secundário e mais tarde na vida.	11
<b>Tabela 1.</b> Classificação e características dos vários sistemas visuais.	14
<b>Figura 2.</b> Espectro eletromagnético.	15
<b>Figura 3.</b> Formação da imagem através da indução de radiações que levam ao impulso gerado pela molécula trans-retinal.	16
<b>Figura 4.</b> representação das opsinas L e M.	22
<b>Figura 5.</b> modelo do gene S-opsina	24
<b>Figura 6.</b> Padrão de herança de daltonismo vermelho-verde ligado ao X.	26
<b>Figura 7.</b> Representação esquemática da síntese de GMPc, sua função biológica e metabolismo.	27
<b>Figura 8.</b> A excitação visual em fotorreceptores de vertebrados.	29
<b>Figura 9.</b> A recuperação dos níveis de GMPc após a ativação de PDE6.	30
<b>Figura 10.</b> Secção sagital do olho e suas estruturas.	32

## **Lista de abreviaturas**

CHM	Coroideremia
CNG	Cyclic Nucleotide-gated
DSTG	Doença de Stargardt
GC	Guanilato Ciclase
GMPC	Monofosfato Cíclico de Guanosina
GTP	Trifosfato de Guanosina
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PPD	Pessoa Portadora de Deficiência
RGB	Red Green Blue
sGC	Guanilato Ciclase Solúvel
SNC	Sistema Nervoso Central
LIAVA	Leucina, Isoleucina, Alanina, Valina e Alanina

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	7
1.1. Cenário atual e histórico	7
1.2. Sensibilidade visual, radiação eletromagnética e retina	8
1.3. Genética	9
1.4. Como um daltônico enxerga e complicações sociais	10
1.5. Causas da discromatopsia	12
1.6. Tipos de daltonismo	15
1.6.1 Doenças hereditárias	16
1.6.1.1. Acromatopsia	17
1.6.1.2. Distrofia de cones e distrofia mista	18
1.6.1.3. Doença de Stargardt (DSTG)	18
1.6.1.4. Doença ocular de Bornholm (BED)	19
2. OBJETIVO	19
3. MÉTODOS	19
4. DISCUSSÃO	20
4.1. Dicromatismo	21
4.2. Tricromatismo anômalo	23
4.3. Monocromatismo	24
4.4. Testes para descoberta da discromatopsia	24
4.4.1. Teste de placa de cor	25
4.4.2. Teste de anomaloscópio	25
4.4.3. Teste de matiz (Farnsworth Munsell)	25
4.4.4. Teste genético	25
4.5. Frequência do daltonismo e cálculo	25
4.6. Mecanismo relacionado a discromatopsia	26
4.6.1 Medicamentos que afetam a percepção das cores	31
4.7. Formação da visão e pigmentos visuais	31
4.8. Implicações	32
4.9. Tratamento genético para o daltonismo	33
4.9.1. Tratamento alternativo	35
4.10. Daltonismo e emoção	35
5. CONCLUSÃO	36
6. REFERÊNCIAS	37
7. ANEXOS	46

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

### 1.1. Cenário atual e histórico

O ser humano, na civilização contemporânea, tende a manifestar-se mais isoladamente, como um robô do que um ser sociável e grupal. Isso está relacionado pela utilização de aparelhos eletrônicos, como o celular, que "desliga" o ser para o mundo real e o transporta para um mundo virtual, no qual, pode se transformar em qualquer coisa que desejar.

É nesse sentido que o perigo da discromatopsia se faz presente, pois ela é silenciosa e quase imperceptível, havendo a necessidade premente de levar esta informação a sociedade, sob o risco de ver pessoas com esta patologia, a qual este acadêmico também compartilha, susceptíveis a preconceitos e dificuldades para integração à vida diária de trabalho e até lazer, quando o convívio interacional é inevitável.

Um indivíduo que possui esta condição pode apresentar complicações ao longo de sua vida, visto que as cores estão presentes em diversas profissões, como arquitetura e design, gastronomia, fotografia e até mesmo na farmácia, onde para pacientes analfabetos, a diferenciação dos medicamentos e dos horários de uso para o paciente é feito através das cores, o que afeta dos dois lados, tanto se o profissional for daltônico, quanto se o paciente for. Além disso, como o daltonismo não tem uma relevância muito grande no âmbito do Direito e da Educação, muitos indivíduos que possuem a deficiência da visão de cores passam pela idade escolar sem identificar sua condição, como será mostrado ao longo deste trabalho. Dessa forma, é necessário que o tema tenha maior visibilidade para que esta deficiência seja descoberta o quanto antes, impedindo assim, que o indivíduo afetado sofra penalizações e consiga se adaptar o quanto antes à sua realidade.

Essa anomalia visual, que interfere no reconhecimento das cores como um todo, pode parecer insignificante, porém, tem seus efeitos pernósticos ampliados quando se fala em seres humanos ditos normais e a convivência em grupo.

Outrora, quando a tecnologia ainda não possuía meios de detectar os inimigos a grandes distâncias, como na 2<sup>a</sup> Guerra Mundial, os daltônicos eram imediatamente engajados ao contingente militar, pois conseguiam identificar camuflagens feitas com vegetação, justamente por identificarem as folhas

seccionadas daquelas que ainda estavam vivas, portanto, eram de fundamental importância na frente de batalha (BBC, 2003). Hoje, isto está vencido e, na prática, quem tem discromatopsia está à margem da “normalidade” e esquecido, pois não é algo que se veja ou apalpe, é algo que se percebe quando há necessidade de diferenciar as cores, mormente as verdes (*National Eye Institute*, 2019a).

Esse fato é realmente um problema, quando a frente de um semáforo horizontal, ter que rapidamente diferenciar o verde, seguir, do vermelho, parar, por exemplo.

O primeiro estudo a respeito desta deficiência visual foi feito pelo cientista inglês John Dalton, em 1794 (HUNT, et al, 1995), em que ele não conseguia diferenciar o vermelho de verde. Sua deficiência foi comprovada somente após um experimento com tecidos de seus olhos preservados, mostrando que Dalton possuía deuteranopia, não possuindo os cones de comprimento de onda médio, o que causava uma dificuldade em enxergar essas cores (HUNT, et al, 1995). O nome daltonismo veio justamente por conta deste cientista (BRUNI, 2006).

Assim, para tratar seus efeitos e minimizar seus impactos, serão demonstrados: sua recorrência, condição e amplitude. Para, então, apresentar o problema e definir as linhas de ação para divulgar e desmistificar seus portadores.

## **1.2. Sensibilidade visual, radiação eletromagnética e retina**

A visão é o processo no qual a luz refletida por objetos é traduzida em uma imagem no Sistema Nervoso Central (SNC) (CARDOSO, 2012) e a transdução visual por sua vez transforma a luz em impulsos elétricos via fotorreceptores, o que confere também a sensibilidade visual, sendo esta última a capacidade visual de transformar a luz em impulsos elétricos (CARDOSO, 2012). A luz visível nada mais é do que uma onda eletromagnética, como é possível observar na figura 2, que mostra a luz visível tendo comprimento de onda entre 400nm e 700nm (AIRES, 2012).

A retina por sua vez, é uma fina camada de tecido que se encontra próxima ao nervo óptico (Zamperetti, 2003) e nela se encontram os dois tipos de células fotorreceptoras, os cones e os bastonetes que serão melhor explicados mais para frente.

Os fotorreceptores possuem pigmentos visuais, chamados de cones e bastonetes que absorvem a luz em diferentes comprimentos de onda (CARDOSO,

2012). Como dito anteriormente, os cones possuem uma absorbância espectral em comprimentos de onda curto (440 nm, azul), médio (530 nm, verde) e longo (560 nm, vermelho), todos dentro da faixa de luz visível.

### **1.3. Genética**

Todo ser humano herda características de seus pais e isso ocorre por conta das informações químicas recebidas no momento da concepção; estas informações químicas recebem o nome de genes (BASOLI, et al, 2021). Os genes conferem diversas feições do ser humano, entre elas, cor da pele, cabelo, predisposição a doenças ou resistência a elas, presença ou ausência de certas enzimas, entre outras. Desta forma, o ser humano também pode herdar alterações genéticas de seus pais, que podem levar a uma disfunção metabólica ou a um defeito, como no caso da discromatopsia.

As doenças genéticas são causadas por conta de alterações gênicas que ocorreram durante alguma etapa da formação do indivíduo e estas são transmitidas para a descendência (THOMPSON, 2016, p. 18). Johann Gregor Mendel, conhecido como o pai da genética, foi o responsável por descobrir as leis fundamentais da herança que explicam, entre outras coisas, a causa das doenças genéticas (Miko, 2008).

Para se entender as alterações gênicas, é necessário se ter o conceito de mutações somáticas e germinativas. As primeiras são mutações que ocorrem em qualquer célula de um organismo multicelular, com exceção dos gametas que são as células de reprodução, ou seja, ocorrem em células que formam tecidos e órgãos. Por essa característica, as mutações somáticas não são transmitidas hereditariamente (Zamperetti, 2003). Por outro lado, as mutações germinativas, como o próprio nome já diz, são aquelas que ocorrem em células que dão origem aos gametas. Desta forma, essa última mutação é a que é transmitida para a descendência e é o foco deste trabalho.

O defeito congênito - isto é, aqueles que são característicos do indivíduo antes do nascimento - do daltonismo acontece quando existe uma anomalia dos fotopigmentos dos cones, ou quando não estão todos os cones ativos (BASOLI, et al, 2021).

As opsinas, genes que codificam proteínas referentes a pigmentos visuais, são responsáveis por converter a luz em impulsos elétricos e, segundo Harrison (2001), os genes da opsinas que identificam a cor azul, verde e vermelho estão localizados, respectivamente, no cromossomo 7, cromossomo X e cromossomo X também. Isso explica o porquê de o daltonismo referente as cores vermelho-verde ser o mais comum (National Eye Institute, 2019) e o porquê de afetar mais homens, justamente porque o homem possui somente um cromossomo X que veio de sua mãe, enquanto que uma mulher possui dois cromossomos X e a probabilidade dos dois serem defeituosos é menor, visto que obrigatoriamente o pai desta mulher deve ser daltônico para essas cores e a mãe deve ser, no mínimo, portadora. Porém, esta doença possui uma complexidade maior, que não envolve somente o cromossomo sexual.

#### **1.4. Como um daltônico enxerga e complicações sociais**

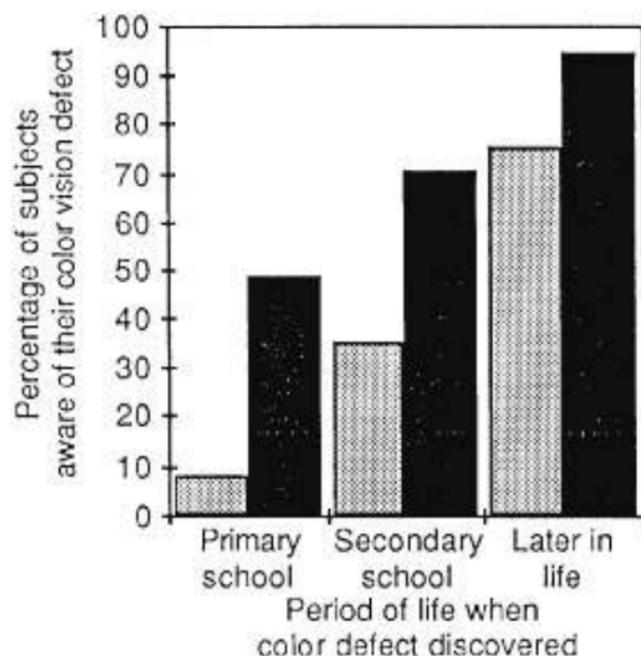
A princípio, é de se pensar que a vida de um daltônico é mais sinistra justamente por ele não conseguir enxergar, por exemplo, cores vivas como em flores e em paisagens e folhagens exuberantes, mas não é mais sinistra, pelo fato de que aquela é a visão que a pessoa possui desde a nascença, aquele é o mundo para ela, porém, ao descobrir a sua deficiência, surge uma curiosidade em saber como é enxergar as cores como uma pessoa sem esta condição. Começando pelo extremo, uma pessoa que sofre de acromatopsia congênita, isto é, não enxerga nenhuma cor, pode ser exemplificada pela fala do pesquisador e psicólogo Knut Nordby, um especialista na ciência das cores:

Vejo o mundo apenas em tons que os que têm a visão normal da cor descrevem como preto, branco e cinza. Minha sensibilidade espectral subjetiva não difere da do filme em preto-e-branco ortocromático. Vejo a cor chamada de vermelho como um cinza muito escuro, quase preto, mesmo sob luz forte. Numa escala de cinza, vejo as cores azul e verde como meio cinza, um pouco mais escuras se são saturadas, um pouco mais claras se insaturadas. O amarelo me parece normalmente um cinza ainda mais claro, mas não costuma confundir-se com o branco. O marrom é geralmente um cinza-escuro, assim como o laranja saturado. (NORDBY, 1997).

No caso de pessoas que sofrem de um certo tipo de discromatopsia, a percepção do problema acaba ficando mais dificultada, pois ela somente não consegue diferenciar algumas cores e, muitas vezes, pode não achar que é daltônica justamente por conseguir enxergar a maioria destas. Em uma entrevista com o repórter do jornal *New Yorker*, Jose Antonio Vargas em 2010, Mark Zuckerberg, o criador da rede social *Facebook*, disse que, ao realizar um teste online de daltonismo, percebeu que possuía daltonismo das cores vermelho-verde e, por este motivo, a cor dominante desta rede social é o azul, justamente por ser a cor em que ele mais consegue diferenciar (VARGAS, 2010). Além disso, uma pesquisa realizada por Pereira e Hoppe, em 2017, com 8 (oito) voluntários daltônicos, mostra que 50% dos entrevistados (quatro pessoas) descobriram sua condição na escola, enquanto que 38% (três pessoas) descobriram em casa e 12% (uma pessoa) no trabalho.

O estudo feito por Cole e Steward na Austrália em 1989 com 102 indivíduos, mostra que este é um problema que não se restringe apenas ao Brasil, visto que neste estudo foi mostrado que 57% das pessoas foram identificadas na escola primária e secundária (STEWARD; COLE, 1989), ou seja, 43% descobriram mais tarde na vida, como é possível visualizar na figura 1. A diferença fica na data do estudo, visto que este da Austrália foi feito em 1989 e o do Brasil em 2017.

**Figura 1:** proporção de dicromatas (sólido) e tricromático anômalo (hachurado) que estavam cientes de sua condição no ensino primário, secundário e mais tarde na vida.



Fonte: STEWARD; COLE, 1989.

Uma outra pesquisa realizada entre setembro de 2009 e maio de 2010 com 13 estudantes universitários mostrou que 1 participante teve a sua condição identificada pela família antes de seus 6 anos e que 3 tiveram as suas condições descobertas fora da escola (MELO, GALON, FONTANELLA, 2014) e, por mais que a maioria dos indivíduos descobriu a sua condição na escola, 30,76% dos entrevistados ainda não tiveram sua condição descoberta durante o período escolar (dos 6 aos 18 anos). Ainda sobre o assunto, na entrevista foi relatado que em alguns casos houve “penalização por professores durante as avaliações e mesmo acusações de indolência por terem-se esquivado de tarefas escolares” (MELO, GALON, FONTANELLA, 2014).

Desta forma é possível visualizar que em alguns casos, a descoberta da condição do indivíduo é feita através de uma busca ativa e não na escola, além de que alguns profissionais do ensino tem dificuldades em entender o real motivo do aluno ter impasses em algumas situações, mostrando que a falta de informação e preparo por parte dos educadores coloca o daltonismo na obscuridade das deficiências, justamente por não ser algo aparente como uma deficiência física.

### **1.5. Causas da discromatopsia**

Existem algumas possíveis causas para o aparecimento da discromatopsia, chamada comumente de daltonismo, podendo ser adquirida geneticamente ou durante algum momento da vida, como danos sofridos aos olhos, cérebro ou através de alguma doença. No decorrer desta monografia, a discromatopsia congênita, isto é, a adquirida geneticamente, terá um foco maior.

As deficiências hereditárias da visão de cores podem ser explicadas por rearranjos gênicos que surgiram por meio de recombinação homóloga desigual em mulheres durante a meiose (Nathans et al, 1986), que será melhor explicado na discussão deste trabalho.

Para fins didáticos, o ensino médio brasileiro instrui que a discromatopsia congênita está associada ao cromossomo X, isto é, o daltonismo é uma doença recessiva ligada a este cromossomo, porém, de acordo com o catálogo de genes humanos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) e desordens genéticas, o

daltonismo pode ser originado de mutações em no mínimo 56 genes localizados em 19 cromossomos diferentes.

No caso do daltonismo relacionado a mutações em genes localizados no cromossomo X, 1 (um) a cada 12 (doze) homens apresentam daltonismo e 1 (uma) a cada 200 (duzentas) mulheres ao redor do mundo (*National Eye Institute*, 2019). Assim, para uma mulher ser daltônica, esta deve ser obrigatoriamente filha de um pai daltônico e de uma mãe que possua, no mínimo, um alelo que confere daltonismo, ou seja, uma mulher heterozigota que, portanto, não apresenta esta disfunção congênita. Essa condição possui algumas variâncias possíveis, que podem ser transferidas para o filho/a.

Por outro lado, os homens são hemizigotos para alelos relacionados ao daltonismo. Assim, um alelo selvagem “D” não mascara o alelo mutante e recessivo “d”. Dessa forma, um homem pode ser  $X^D Y$  ou  $X^d Y$  e uma mulher pode ser homozigota ou heterozigota, com as seguintes combinações:  $X^D X^D$ ,  $X^D X^d$  e  $X^d X^d$ , sendo que somente a última combinação é a que confere daltonismo para uma mulher. Uma pessoa do sexo masculino que possui daltonismo, não irá transmitir o alelo afetado para seu descendente do mesmo sexo, mas obrigatoriamente transmitirá este alelo para uma filha. Na figura 6 é possível observar um exemplo de padrão de herança ligado ao sexo.

Uma pessoa de visão normal consegue enxergar uma gama de cores que varia de uma mistura entre três cores primárias, a vermelha, a verde e a azul. Dessa forma, qualquer alteração na percepção de uma destas cores primárias leva a um grau de daltonismo diferente (JUDD, et al, 1943). Por mais que este estudo seja antigo, este raciocínio da gama RGB (*Red, Green and Blue*) é usado até hoje e será explicado posteriormente. A tabela 1 mostra a classificação e as características de cada tipo de daltonismo. Sendo assim, uma pessoa com visão normal é tricromática e as visões anormais podem ser tanto monocromáticas, - só diferenciam uma das luzes citadas - bicromáticas - diferenciam quaisquer duas das três luzes citadas. Em um outro tipo de anomalia, a pessoa apresenta tricromatismo normal, mas a proporção com que as luzes são apresentadas, leva a uma dificuldade de distinção entre uma das cores primárias. A tabela 1 mostra a distinção padrão dos 3 tipos de anomalias: tricromatismo anômalo, dicromatismo, monocromatismo e da visão normal (tricromatismo), correlacionando a discriminação possível de cada um dos tipos. Vale ressaltar que esta tabela classifica as cores de um observador normal

como a junção de 3 (três) combinações, como no trecho a seguir (JUDD, et al, 1943).

claro-escuro, amarelo-azul e vermelho-verde; isto é, um observador normal pode diferenciar as cores claras das escuras, as cores amareladas das azuis e as cores esverdeadas das vermelhas. (JUDD, et al, 1943).

**Tabela 1:** Classificação e características dos vários sistemas visuais.

Designation of type according to number of components	Discriminations possible by this type	Wave-length of the maximum of luminosity function, m $\mu$	Wave-length of neutral points in spectrum, m $\mu$	Non-theoretical designation (v. Kries) <sup>1</sup>	Theoretical designations		
					Young-Helmholtz	Hering	G. E. Müller
Trichromatism	Light-dark Yellow-blue Red-green	555	None	Normal system	Normal system	Normal system	Normal system
	Light-dark Yellow-blue Red-green (weak)	540	None	Protanomaly <sup>2</sup>	Abnormal red function	—	Alteration <sup>3</sup> system
	Light-dark Yellow-blue Red-green (weak)	560	None	Deuteranomaly <sup>2</sup>	Abnormal green function	Red-green weakness	Alteration <sup>3</sup> system
	Light-dark Red-green Yellow-blue (weak)	560	None	Tritanomaly <sup>2</sup>	Abnormal violet function	Yellow-blue weakness	Alteration <sup>3</sup> system
Dichromatism	Light-dark Yellow-blue	540	493	Protanopia <sup>7</sup>	Red blindness	—	Outer red-green blindness
	Light-dark Yellow-blue	560	497	Deuteranopia <sup>7</sup>	Green blindness	Red-green blindness	Inner red-green blindness
	Light-dark Red-green	560	572	Tritanopia	Violet blindness	—	Outer yellow-blue blindness
	Light-dark Red-green	560	470 580	Tetartanopia <sup>4</sup>	—	Yellow-blue blindness	Inner yellow-blue blindness
Monochromatism	Light-dark	510	All	Congenital total color-blindness <sup>8</sup>	—	—	Cone blindness <sup>6</sup>
	Light-dark	560	All	Acquired total color-blindness <sup>8</sup>	—	Total color-blindness	Inner total color-blindness, Type I
	Light-dark	540	All	—	—	—	Inner total color-blindness, Type II

<sup>1</sup> See literature reference 28, p. 402.

<sup>2</sup> König (reference 25) proposed the designation, anomalous trichromatism, for the classes later designated separately by Nagel (reference 37) in an extension of the v. Kries terminology.

<sup>3</sup> This extension of the v. Kries terminology was proposed by Engelking (reference 4).

<sup>4</sup> This extension of the v. Kries terminology was proposed by Müller (reference 34, p. 68).

<sup>5</sup> The term, alteration system, was proposed originally by v. Kries (references 27, 28, p. 408); Müller also uses Nagel's terminology; see note 2.

<sup>6</sup> The term, cone blindness, is based upon the duplicity theory of v. Kries and Parinaud, now widely accepted (reference 33).

<sup>7</sup> Protanopic observers are sometimes called scoterythrous (reference 47), and deuteranopic, photerythrous.

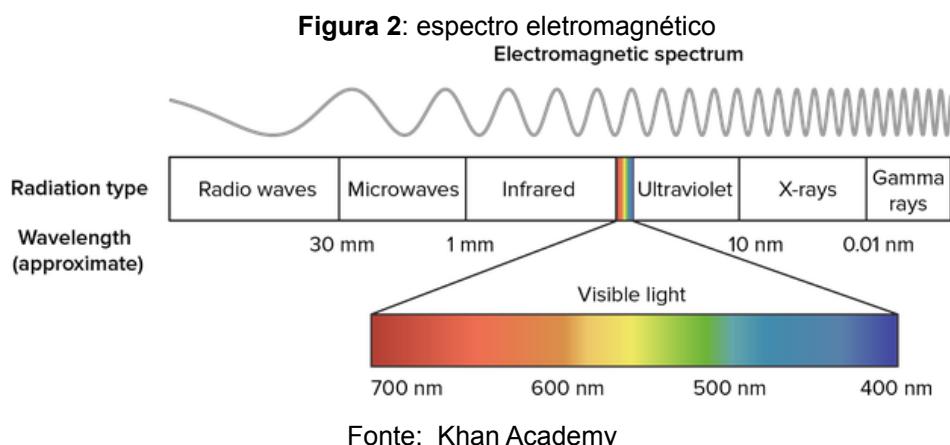
<sup>8</sup> Total color-blindness is often called achromatopsia (reference 49) or achromatonia.

Fonte: JUDD, et al, 1943.

Com o decorrer dos anos, foi identificado que existem alguns genes que codificam proteínas referentes a pigmentos visuais que absorvem luz, como as opsinas (HOLMQUIST, et al, 2022). Essas estruturas formam a parte proteica da rodopsina, uma proteína fotorreceptora responsável pela conversão da luz em impulsos elétricos que serão interpretados pelo cérebro. A estrutura do olho que percebe a luz chama-se retina e esta é composta pelos cones, células responsáveis pela percepção de cor, e pelos bastonetes, responsáveis pela visão em ambientes com pouca luz e pela visão periférica. Segundo o site Medicina dos Olhos em 2015, a retina contém uma média de 100 milhões de bastonetes e 7 milhões de cones. Um menor número na quantidade destas últimas células ou mutações nos diferentes tipos de cones resultarão em tipos diferentes de daltonismo.

## 1.6. Tipos de daltonismo

Existem 3 tipos de cones que diferem no fotopigmento que eles possuem (PURVES, et al, 2001), e cada um deles tem uma sensibilidade diferente de acordo com o comprimento de onda e, assim, são chamados de cones de comprimento de onda curto (S), médio (M) e longo (L) ou mais comumente como azul, verde e vermelho (como é possível visualizar na Figura 2). Sendo assim, uma pessoa com a visão normal é chamada de tricromática justamente por conseguir usar os três tipos de cones corretamente (HOLMQUIST, et al, 2022), o que comprova o que foi dito anteriormente. Paralelamente, uma mutação em um dos tipos de cones, leva a uma condição chamada de tricromacia anómala, que pode ser de três tipos: protanomalia, deuteranomalia e tritanomalia; e uma falta de um dos tipos de cones, leva a outra condição chamada de dicromacia, que pode ser: protanopia, deuteranopia e tritanopia (MOUNTFORD, et al, 2019). Seguindo a ordem RGB, do inglês, vermelho, verde e azul (*Red, Green and Blue*), e de acordo com a etimologia das palavras prótos, deúteros e trítos que vem do grego, estas significam, respectivamente, primeiro, segundo e terceiro, ou seja, protanomalia/protanopia se refere a gama vermelho (“R”), deuteranomalia/deuteranopia se refere a gama verde (“G”) e tritanomalia/tritanopia se refere a gama azul (“B”).

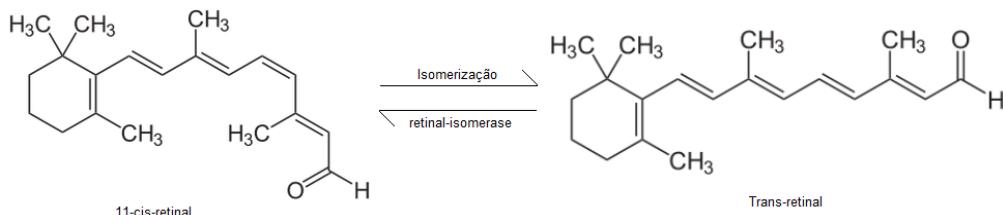


Fonte: Khan Academy

Voltando a falar sobre as opsinas, os 3 genes OPN1LW, OPN1MW e OPN1SW são respectivamente referentes a: opsina 1, *long wave sensitive* (sensível a ondas longas); opsina 1, *medium wave sensitive* (sensível a ondas médias) e opsina 1, *small wave sensitive* (sensível a ondas pequenas), cada uma referente a um tipo de cor, ou seja, cada uma delas é estimulada pelo comprimento de onda no

qual elas se encaixam, sendo responsável por formar a visão de cores em um indivíduo dito normal. Estas opsinas possuem em suas estruturas moléculas 11-cis-retinal que ao entrarem em contato com a luz, são isomerizadas a molécula trans-retinal, liberando o impulso elétrico que chegará ao cérebro para que este interprete a imagem (estímulo) recebido. Para que possamos enxergar uma nova imagem, o trans-retinal deverá ser convertido novamente a 11-cis-retinal, o que é feito pela enzima retinal-isomerase. É possível visualizar esta transformação na figura 3.

**Figura 3:** formação da imagem através da indução de radiações que levam ao impulso gerado pela molécula trans-retinal.



Fonte: Adaptado de Laboratório Integrado de Química e Bioquímica, USP.

É possível perceber então, que a discromatopsia possui algumas variantes e em muitos casos, a identificação do exato problema pode ser complicada. Justamente por não afetar tanto a vida pessoal de alguns indivíduos e por conta da falta de interesse de muitos em garantir uma acessibilidade para esse tipo específico da população, a discromatopsia acaba sendo um defeito na visão negligenciado por muitos. Além disso, muitos daltônicos não conhecem as nomenclaturas desta disfunção e mesmo os que conhecem, não sabem ao certo qual é o tipo que eles possuem, o que foi mostrado em uma entrevista com 12 indivíduos daltônicos e não daltônicos na tese de Amanda Maia (MAIA, 2013).

### 1.6.1 Doenças hereditárias

Existem alguns tipos de doenças degenerativas da retina, sendo classificadas de acordo com o tipo de distrofia e padrão de herança (NICHARD, FARAH, SALLUM, 2003), onde algumas delas, as que afetam a percepção das cores, serão abordadas a seguir. Desta forma, doenças degenerativas hereditárias como a Amaurose Congênita de Leber (ACL) e a coroideremia (CHM), que provocam perda

da visão progressivamente, não serão abordadas justamente porque não estão relacionadas à perda da distinção de cores e sim da visão como um todo.

#### **1.6.1.1. Acromatopsia**

É uma doença hereditária caracterizada pela ausência da visão de cores por conta da falta de cones ou da não funcionalidade destes, nistagmo (movimentos involuntários dos olhos) e fotofobia. A acromatopsia foi citada anteriormente a partir da fala do pesquisador e psicólogo Knut Nordby e, de acordo com a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, os portadores da acromatopsia completa só conseguem perceber tons de preto, branco e cinza. Há ainda a acromatopsia incompleta em que um ou mais cones podem estar funcionando parcialmente (KOHL, et al, 2004), o que varia a forma como estes indivíduos enxergam as cores.

Esta doença se origina quando ocorrem variantes patogênicas de 6 (seis) tipos de genes: ATF6, CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H (Kohl et al, 2004), sendo que o primeiro gene está relacionado com a acromatopsia por mecanismos que ainda estão sendo estudados (Mastey et al, 2019) o segundo gene está envolvido na codificação do canal catiônico controlado por nucleotídeos cíclicos que é necessária para a visão normal (Yousaf et al, 2022), o terceiro por fazer a subunidade beta do canal de nucleotídeo cíclico (CNG) do fotorreceptor de cone, tornando-o funcional (Johnson et al, 2004), o quarto sendo responsável por estimular o acoplamento de rodopsina e cGMP-fosfodiesterase durante impulsos visuais (Georgiou et al, 2020), o quinto por codificar uma subunidade específica da fosfodiesterase dos cones (Georgiou et al, 2019) e o sexto por inibir uma subunidade específica da fosfodiesterase dos cones (Kohl et al, 2012). Justamente por ter que afetar 6 (seis) genes diferentes, essa é uma doença rara.

É estimado que afete aproximadamente 1 em 30.000 pessoas ao redor do mundo (*American Association of Pediatric of Ophthalmology and Strabismus*, 2022) e pode ser uma doença autossômica recessiva (MILUNSKY, 1999), sendo chamada de forma típica e pode ser uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, chamada de forma atípica. Esta última forma recebe o nome de monocromatismo do cone azul, pois estes cones funcionam normalmente (MAESTRINI, FERNANDES, OLIVEIRA, 2004).

### **1.6.1.2. Distrofia de cones e distrofia mista**

A distrofia de cones nada mais é do que uma disfunção das células responsáveis pela percepção de cor (cones) e a distrofia mista, é uma junção da disfunção dos cones e dos bastonetes, essas últimas células são as responsáveis pela visão em ambientes com pouca luz e pela visão periférica. Como a distrofia de cones evolui para uma distrofia mista em muitos pacientes, alguns autores acreditam que a distrofia mista é um estágio avançado da distrofia de cones (MAESTRINI, FERNANDES, OLIVEIRA, 2004). Esta doença afeta a acuidade visual, levando a uma perda gradativa da visão de cores e, com o tempo, assemelha-se com a acromatopsia.

Os genes afetados nas doenças citadas são os ABCA4 e GUCY2D (Boulanger-Scemama et al, 2015), sendo que o gene ABCA4 garante a manutenção de um composto chamado retinal todo-trans, responsável por garantir a constância na fotossensibilização dos cones (MAEDA et al, 2011) e o GUCY2D fornece instruções para a formação de uma proteína na retina responsável por detectar a luz e a cor (Boulanger-Scemama et al, 2015).

Estas doenças podem ter herança autossômica dominante (a mais comum), autossômica recessiva, recessiva ligada ao X ou podem se manifestar de maneira isolada (JACOBSON, THOMPSON, BARTLEY, 1989). É uma doença que acomete cerca de 1 a 40.000 jovens e, como é progressiva, só é descoberta em escolares e adultos jovens (COSTA, et al, 2019).

### **1.6.1.3. Doença de Stargardt (DSTG)**

Doença rara que afeta a região central da retina, sendo uma distrofia muscular que impossibilita diferenciar as cores e perceber detalhes do ambiente, podendo levar à cegueira ou a necessidade de uso de lupas e outros acessórios para realizar atividades básicas (RIBEIRO, 2018). A causa da doença é a morte de células fotorreceptoras por conta do acúmulo de material adiposo na mácula (GOMES, 2018).

Segundo o *National Health Institute*, a DSTG é causada por mutações no gene que sintetiza proteínas para remover o excesso de material adiposo na retina, o ABCA4, que controla o uso da vitamina A no corpo, nutriente esse usado para produzir células na retina. Portadores dessa doença não possuem esse gene e,

consequentemente, o material adiposo se acumula na retina na forma de aglomerados amarelos visíveis, o que facilita o diagnóstico (Filho, Silveira e Souza, 2015). Com o tempo, a gordura acumulada provoca a morte das células sensíveis à luz, conferindo a característica progressiva dessa doença.

#### **1.6.1.4. Doença ocular de Bornholm (BED)**

Um distúrbio de disfunção de cone estacionário caracterizado por miopia, perda de acuidade visual e dicromacia (HOLMQUIST, et al, 2021), onde o indivíduo afetado possui somente dois tipos de cones funcionais. É uma doença ligada ao cromossomo X (YOUNG, et al, 2004).

Os genes de pigmento de cone visual (opsina) estão localizados na região citogenética Xq28 (Young, 2004) e a suposição é a de que esta doença venha de alguma mutação nesta região, porém, nenhuma mutação ainda foi encontrada (Young, 2004; Schwartz, Haim, Skarholm, 1990).

## **2. OBJETIVO**

O objetivo principal deste trabalho é trazer à tona a importância da inclusão de pessoas portadoras da discromatopsia, sendo ela vinda geneticamente ou adquirida durante a vida, para que os indivíduos sejam conscientizados sobre a existência deste problema, que é comumente esquecido por muitos. Na formação de profissionais de saúde, é necessário muitas vezes a análise de células de cultura com corantes específicos ou a identificação de peças de anatomia separadas por marcadores coloridos. Desta forma, a conscientização de professores e alunos sobre os mais diversos tipos de daltonismo pode ajudar tanto os que ensinam quanto os que aprendem a terem uma relação melhor de ensino e aprendizado.

Além disso, outros objetivos são: analisar as causas e as variantes das mais diversas anomalias visuais referentes a cores no ser humano através de uma revisão da literatura.

## **3. MÉTODOS**

A origem do objetivo deste trabalho foi por conta da dificuldade encontrada em algumas disciplinas na formação de profissionais de saúde e com esta monografia, foram levantados aspectos importantes nos problemas encontrados por alguns alunos. A coleta dos dados foi feita através de estudos já realizados em outros trabalhos com esta população, usando modelos para embasar o objetivo desta monografia, como o que foi apresentado na introdução. A análise dos dados foi feita comparando as dissertações disponíveis para que seja mostrada a real dificuldade e negligência que os portadores de daltonismo passam, como por exemplo, a baixa repercussão do assunto em diversos setores, como na escola, lugar onde o problema deveria ser identificado e encaminhado para uma avaliação de um profissional de saúde. Sendo assim, este foi um trabalho de dissertação que usou questionários e estudos já realizados para embasar os argumentos.

Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados especializadas como SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, Science Direct, Web of Science, entre outras, a partir de 2001, salvo alguns artigos mais consolidados anteriores a esta data. Mais consultas foram feitas em sites oficiais do Ministério da Saúde e em trabalhos de conclusão de curso, mestrado, pós-graduação, entre outros que estejam disponíveis e sejam mais recentes

Hipótese: a maioria, senão todos os estudantes da área de saúde com a condição de daltônico possuem ou possuíram alguma dificuldade em pelo menos uma matéria durante a sua formação. Se o aluno possui, por exemplo, dificuldade em diferenciar a gama de cores referente a luz azul, este será impossibilitado de diferenciar algumas estruturas basófilas que foram coradas com corantes básicos como a hematoxilina, que transforma o núcleo de uma célula em roxo, por exemplo. Algumas variáveis nesta hipótese é se o aluno possui um grau de daltonismo que não afete seu desempenho justamente por não conseguir diferenciar cores que não foram usadas durante a sua formação.

#### **4. DISCUSSÃO**

O daltonismo é uma síndrome genética que pode vir de diversos tipos de alterações nos genes, ou seja, ele apresenta uma vasta heterogeneidade de locus, onde variações patogênicas em mais de um gene podem levar a mesma síndrome genética (Thompson, 2002). Como visto anteriormente, esta condição pode ser

originada de provavelmente diversos tipos diferentes de genes, como mostrado no *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), como os genes OPN1LW e OPN1MW que possuem herança ligada ao cromossomo X e o gene OPN1SW que é autossômico dominante, ou seja, este último gene responsável por codificar o pigmento de cone azul requer apenas uma cópia para causar a doença, afetando homens e mulheres na mesma probabilidade (*National Eye Institute*, 2019) e levando ao daltonismo azul-amarelo. Desta forma, mutações nos genes OPN1LW, OPN1MW e OPN1SW, como destruição prematura ou produção de cones defeituoso levam ao daltonismo respectivo.

Recapitulando, existem três tipos de daltonismo, o monocromatismo, o dicromatismo e o tricromatismo anômalo, sendo que estes dois últimos são classificados ainda de acordo com o cone afetado. No primeiro tipo, a pessoa pode tanto não ter nenhum cone ativo quanto ter apenas um cone ativo, já no segundo tipo, a pessoa possui dois tipos de cones e não consegue diferenciar a cor referente ao cone faltante, por fim, no tricromatismo anômalo, os três tipos de cones estão presentes, porém, um deles possui sensibilidade alterada resultando em um espectro de cores reduzido.

#### **4.1. Dicromatismo**

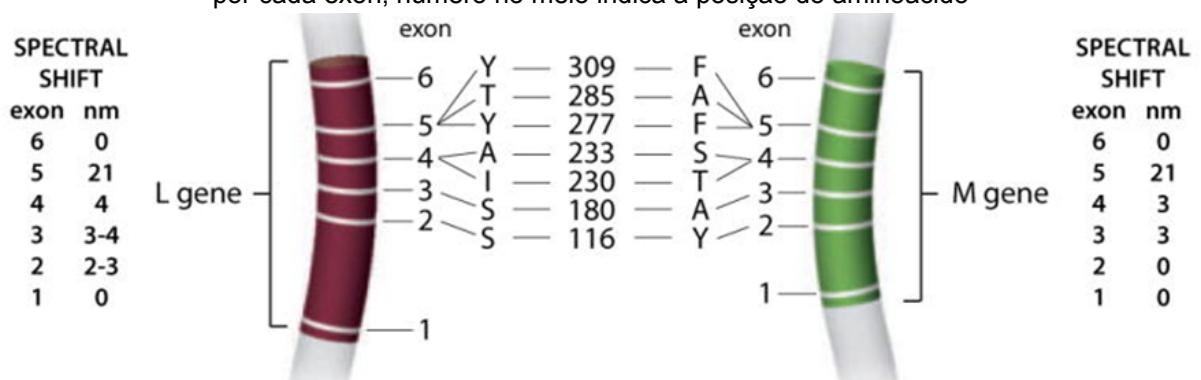
O dicromatismo é separado em protanopia, no caso do comprimento de onda longo ou sensível ao vermelho estar afetado; deuteranopia, no caso do comprimento de onda médio ou sensível ao verde estar afetado; e tritanopia, no caso do comprimento de onda curto ou sensível ao azul estar afetado. Esta última condição leva a uma dificuldade da distinção das cores e recebe o nome erroneamente de daltonismo azul-amarelo, pois pessoas com esta condição tem dificuldades em enxergar as cores azul e verde de acordo com o espectro eletromagnético (Sharpe et al, 1999).

As deficiências daltônicas vermelhas e verdes (deuteranopia e protanopia) são muito semelhantes, pois esses cones geralmente se sobrepõem. OPN1LW e OPN1MW são quase idênticos um ao outro, compartilhando mais de 98% de identidade de sequência de nucleotídeos, enquanto compartilham apenas cerca de 40% de identidade de sequência de nucleotídeos com OPN1SW, indicando que OPN1LW e OPN1MW surgiram por meio de uma duplicação de gene (Nathans et al., 1986). Por causa de sua semelhança, os genes de opsina L e M são propensos a

recombinação homóloga desigual, o que tem profundas implicações para a função visual (Neitz, Neitz, 2011).

Quando Nathans e seus colegas começaram seu trabalho pioneiro em 1986, era esperado que todas as pessoas com visão de cores normal compartilhassem o mesmo pigmento L e M. No entanto, como consequência da recombinação que misturou os genes das opsinas L e M, há variação nas sequências de aminoácidos das opsinas L e M entre indivíduos com visão de cores normais (Neitz, et al, 1995). Nesse estudo foi identificado diferenças de aminoácidos que alteram os picos espectrais dos fotopigmentos dos cones L e M e nele, correlacionaram o comportamento da visão de cores com a variação nos genes de opsinas L e M. De acordo com a Figura 4 os genes das opsinas L e M possuem 6 exons cada.

**Figura 4:** representação das opsinas L e M. Legenda: Y = tirosina, T = treonina, A = alanina, I = isoleucina, S = serina, F = fenilalanina; números nas extremidades mostram a magnitude da mudança espectral em nanômetros (nm) produzida pelas diferenças de aminoácidos indicadas especificadas por cada exon; número no meio indica a posição do aminoácido



Fonte: Neitz, 2010.

Nas opsinas, o exon 5 codifica dimorfismos de aminoácidos nas posições 277 e 285 que juntos são responsáveis pela maior parte da diferença espectral entre os pigmentos L e M humanos (Neitz, Neitz, 2010). Pela figura acima, os pigmentos L têm o aminoácido tirosina (Y) nas posições 277 e 309 e treonina (T) na posição 285; Os pigmentos M têm fenilalanina (F) nas posições 277 e 309, e alanina (A) em 285. Desta forma, esse exon codifica dimorfismos de aminoácidos nas posições 277 e 285 que juntos são responsáveis pela maior parte da diferença espectral entre os pigmentos L e M humanos (Neitz, Neitz, 2010). Já o exon 3 codifica diferenças que alteram os espectros dos pigmentos L e M humanos (Carrol et al, 2004).

Nos últimos anos, descobriu-se que combinações deletérias de aminoácidos nas posições dimórficas podem ser produzidas como consequência da mistura de

genes de opsina L e M. Uma dessas combinações nas posições de aminoácidos codificadas no exon 3 é Leucina 153, Isoleucina 171, Alanina 174, Valina 178 e Alanina 180, abreviada LIAVA (Carrol et al, 2004). A combinação LIAVA está associada à ausência de função de cone quando especificada por um gene de opsina L ou M. Os machos cuja opsina L contém essa combinação deletéria possuem protanopia e os machos cuja opsina M contém essa combinação possuem deuteranopia (Carrol et al, 2004).

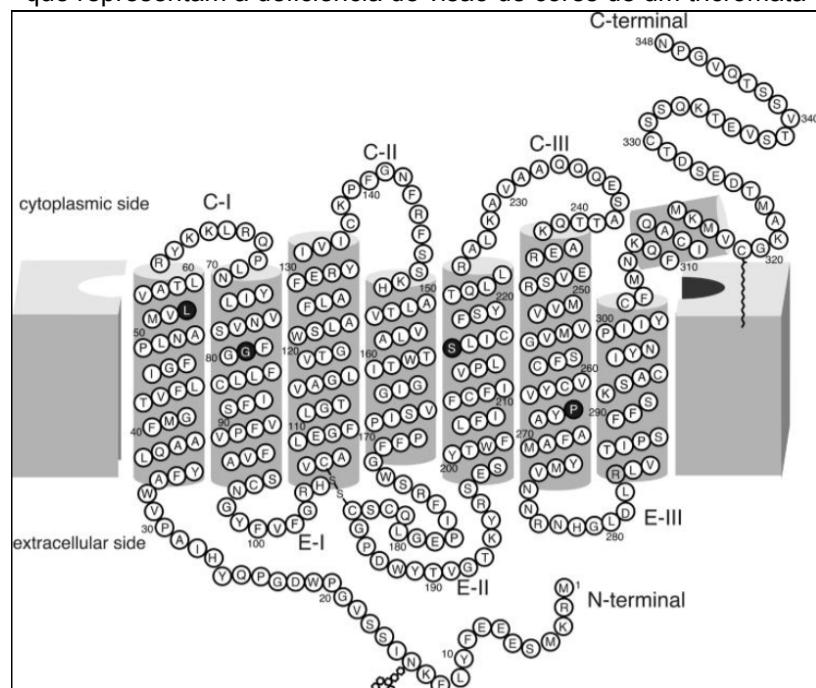
A combinação LIAVA nunca foi encontrada em uma pessoa sem problemas de visão e foi encontrada em uma variedade de antecedentes genéticos, indicando que é a mutação causadora (Neitz, Neitz, 2011).

#### **4.2. Tricromatismo anômalo**

O tricromatismo anômalo é separado em protanomalia, no caso do comprimento de onda longo ou sensível ao vermelho estar afetado; deuteranomalia, no caso do comprimento de onda médio ou sensível ao verde estar afetado; e tritanomalia, no caso do comprimento de onda curto ou sensível ao azul estar afetado. É o tipo menos severo de daltonismo e o mais comum, afetando 1 a cada 10.000 pessoas no mundo, de acordo com dados da *MedLine Plus (National Library of Medicine, 2015)*.

A designação genética da opsina S é OPN1SW e, assim como as opsinas L e M, os defeitos herdados de um tricromata são causados por mutações no gene da opsina S que produzem substituições de aminoácidos (Weitz et al, 1992a; Weitz et al, 1992b). Como causa do defeito de tricromatismo, foram identificadas duas novas mutações, a substituição de arginina na posição 283 por glutamina e substituição de leucina na posição 56 por prolina, conforme a figura 5 (Baraas et al, 2007; Gunther et al, 2003).

**Figura 5:** modelo do gene S-opsina. Círculos representam aminoácidos, sendo os escuros aqueles que representam a deficiência de visão de cores de um tricromata



Fonte: Baraas et al, 2007..

#### 4.3. Monocromatismo

Como visto anteriormente, as opsinas L e M são bastante semelhantes e, por conta disso, o monocromatismo tanto dos cones vermelhos quanto dos cones verdes levam a acromatopsia. A existência apenas do cone azul leva a um tipo de daltonismo de cone azul monocromático (ou acromatopsia incompleta), que ocorre quando são causadas alterações no aglomerado de genes de pigmento visual tanto vermelhos quanto verdes, fazendo com que somente os cones azuis sejam preservados (Gardner et al., 2009). Como os genes afetados (OPN1LW e OPN1MW) são recessivos ligados ao X, esse tipo de daltonismo também é mais comum nos homens. O Monocromatismo do Cone Azul (sigla em inglês BCM) possui uma incidência de 1 a cada 100.000 pessoas no mundo (Tsang, Sharma, 2018).

#### 4.4. Testes para descoberta da discromatopsia

Há algumas formas de se descobrir a condição citada no indivíduo, como a simples percepção da dificuldade do mesmo em diferenciar certas cores, porém, existem 3 (três) testes para se comprovar o daltonismo (*National Eye Institute*, 2019), que serão abordados a seguir:

#### **4.4.1. Teste de placa de cor**

Consiste em fazer com que o indivíduo olhe para uma imagem composta de pontos coloridos com um número ou forma de cor diferente no meio e, se a forma se misturar com o plano de fundo e a pessoa não conseguir identificá-la, esta pode ter algum tipo de daltonismo. Placas de cores diferentes podem verificar diferentes tipos de daltonismo. Para deficiência de cor vermelho-verde (deuteranomalia), o teste recebe o nome de Ishihara (BIRCH, 1997).

#### **4.4.2. Teste de anomaloscópio**

Consiste em fazer com que o indivíduo tente combinar o brilho de duas luzes olhando através de um instrumento ocular. As luzes possuem diferentes níveis de brilho e se a pessoa não conseguir igualar o brilho das duas luzes, provavelmente tem algum grau de daltonismo (SALDUCCI, DEANDRI, 2020).

#### **4.4.3. Teste de matiz (Farnsworth Munsell)**

Consiste em fazer com que o indivíduo organize blocos de cor diferente na ordem de cor do arco-íris, indo do vermelho ao roxo. Por ser um teste que exige uma maior precisão do avaliado, este é um tipo de exercício usado mais para pessoas que trabalham muito com cores, como fotógrafos (*National Eye Institute*, 2019).

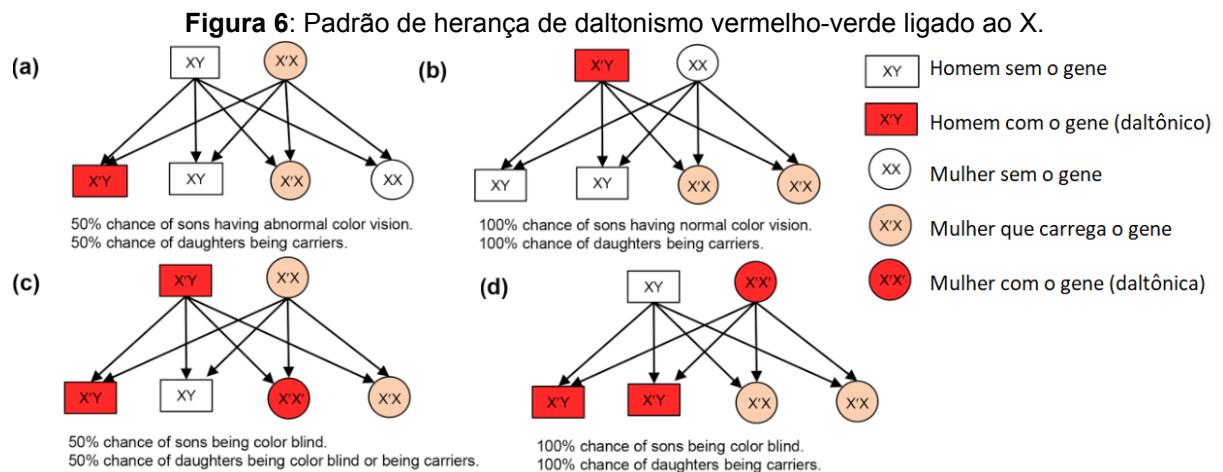
#### **4.4.4. Teste genético**

A tecnologia está disponível para permitir que os testes convencionais de visão de cores sejam substituídos por um teste genético, visto que o exame das sequências dos genes de fotopigmento que os daltônicos expressam pode mostrar quais cones estão ativos (Neitz. Neitz, 2010). Esse tipo de teste seria muito preciso, porém, ainda não é realizado para o público em geral através do mapeamento genético para descoberta de problemas de visão de cores.

### **4.5. Frequência do daltonismo e cálculo**

Como visto anteriormente, o daltonismo afeta mais homens do que mulheres, mas a proporção e a frequência mudam de acordo com as populações. O estudo de Fareed, Anwar e Afzal (2015, p. 211) feito com a população da província de Jammu, na Índia, com 1028 pessoas de 6 a 15 anos através do teste de Ishihara calculou a frequência do gene que confere o daltonismo através do equilíbrio de

Hardy–Weinberg, dando o seguinte resultado: “A prevalência de deficiência de visão de cores variou de 5,26% a 11,36% entre homens e 0,00%–3,03% entre mulheres de seis populações diferentes” (FAREED, ANWAR E AFZAL, 2015, p. 211). Nesse estudo também foi comprovado a maior incidência de indivíduos com deuteranomalia. Do mesmo estudo temos a figura 6 que mostra alguns exemplos de famílias de indivíduos que podem ter daltonismo.



Fonte: Fareed; Anwar; Afzal, 2015, p. 211.

Pela figura 6 podemos verificar que o cromossomo X é único em homens o que aumenta a probabilidade de receber o alelo que condiciona o daltonismo, enquanto que as mulheres possuem dois cromossomos X, o que pode atuar como compensação e diminuir os riscos (FAREED, ANWAR E AFZAL, 2015, p. 211).

A frequência do alelo que confere daltonismo foi, fazendo uma média das populações do estudo de Fareed, Anwar e Afzal (2015, tabela 4), de 7,14% (0,0714) para os homens e 16,56% (0,1656) para as mulheres, sendo que nesse caso, o homem é dalmatônico e a mulher, portadora do alelo que confere daltonismo. Se for levar em conta mulheres dalmáticas, isto é, as que possuem os dois cromossomos afetados, a frequência de alelos é de 0,83% (0,0083). Este resultado pode ser extrapolado para as demais regiões do mundo, visto que para a mulher ser dalmática, a mesma deve possuir ambos os cromossomos afetados.

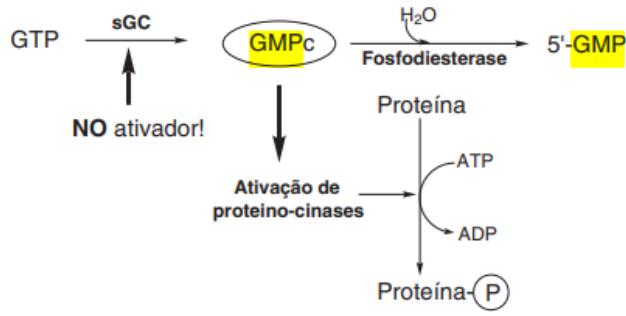
#### 4.6. Mecanismo relacionado a discromatopsia

Para se entender a transdução visual, primeiro é preciso descrever a via do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), produzido a partir do trifosfato de

guanosina (GTP) através da ativação da enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) pelo óxido nítrico, como mostrado na figura 7 (BARRETO; CORREIA, 2005). As funções do GMPc são, entre outras: sinalização neuronal, transdução sensorial e desencadeamento do processo de fosforilação pelas proteíno-cinases, levando ao relaxamento da musculatura vascular lisa e a quebra deste é feita pelo mensageiro intracelular Fosfodiesterase (PDE) (ZHANG; COTE, 2005). Por controlar diversos processos importantes, incluindo a transformação de impulsos elétricos em informação visual, a via do GMPc confere relação com a percepção das cores também.

Falando sobre farmacologia, os medicamentos inibidores da fosfodiesterase causam o acúmulo de GMPc, que acabam levando a vasodilatação, mas também a outras consequências, como possíveis distúrbios visuais. Para o assunto deste trabalho, as três famílias de PDE (PDE5, PDE6, and PDE9) que preferem o GMPc como substrato serão descritas (ZHANG, 2005) e, por preferirem este substrato, acabam contribuindo muito para reduzir a concentração livre deste nucleotídeo.

**Figura 7:** Representação esquemática da síntese de GMPc, sua função biológica e metabolismo.



Fonte: Barreto e Correia, 2005.

A transdução visual regula os níveis de GMPc na porção em que há os fotorreceptores de retina, controlando a extensão, duração e adaptação do fotorreceptor ao estímulo luminoso (ZHANG; COTE, 2005). Como dito anteriormente, o potencial para discriminação das cores é conferido por dois tipos de células fotorreceptoras: os cones e os bastonetes, responsáveis por converter fótons em sinal neuronal (YOSHIKAMI; ROBINSON; HAGINS, 1974).

Alterações no metabolismo de GMPc podem acarretar na interrupção do desenvolvimento da retina e/ou apoptose de fotorreceptores (FRANCIS; TURKO; CORBIN, 2001). Um exemplo de alteração no metabolismo de GMPc pode ser a impossibilidade de quebra do GMPc em 5'-GMP através da ação da fosfodiesterase,

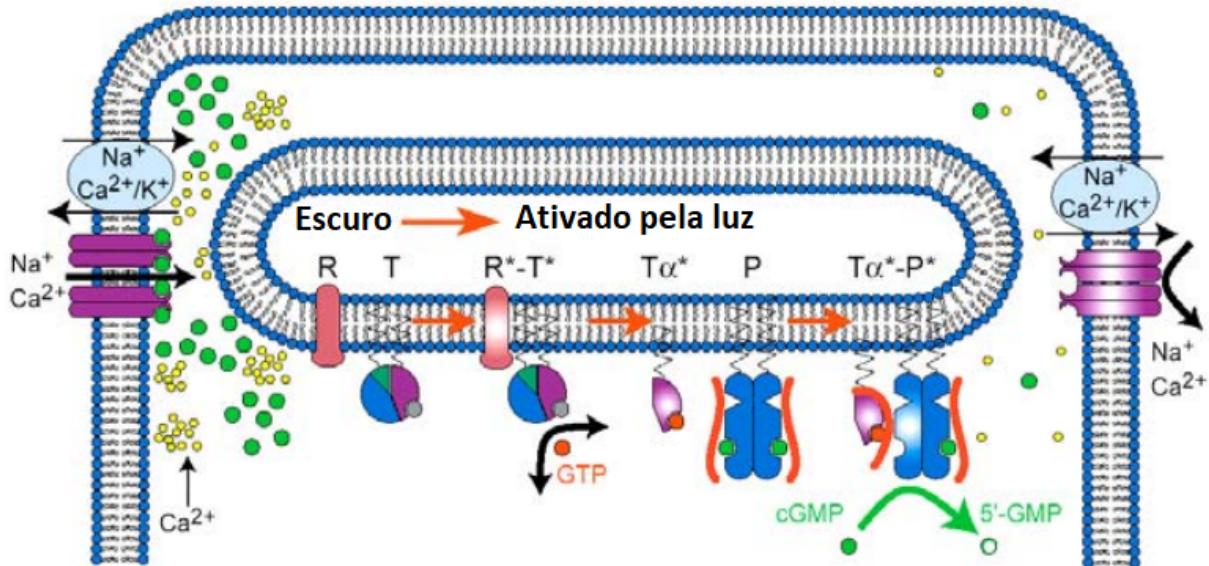
visto que esta enzima é a responsável por esta etapa. Alguns medicamentos, como o Sildenafil, é inibidor competitivo da catálise pela fosfodiesterase-5, o que leva ao aumento de GMPc (Blount et al, 2007; 2004; Corbin et al, 2003).

Ao entrar em um ambiente escuro, os fotorreceptores geram uma corrente chamada “corrente escura”, resultante da entrada de sódio (principalmente) e cálcio através de canais iônicos iônicos CNG (dependente de nucleotídeo cíclico) abertos na membrana plasmática e saída de sódio por uma Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase e o efluxo de potássio por canais de K<sup>+</sup> (ambos localizados no segmento interno). Ao entrar em contato com a luz, o canal CNG no segmento externo se fecha, interrompendo a corrente escura e isso ocorre de acordo com a intensidade da luz (ZHANG; COTE, 2005). O estímulo da luz causa uma fotoresposta ascendente nos fotorreceptores, gerando uma excitação visual, que ativa a via de sinalização de GMPc, modulada principalmente pelo íon cálcio (DUDA; KOCH, 2002). Esta via de sinalização possui a função de se adaptar a mudanças rápidas dos estímulos luminosos. A figura 8 mostra a via de sinalização gerada quando uma pessoa vai de um ambiente escuro para um ambiente claro.

À medida que a intensidade da iluminação de fundo aumenta, a sensibilidade dos cones e bastonetes à estimulação do flash diminui, resultando em fotorespostas menores que têm cinética de recuperação mais rápida sem muita mudança na fase excitatória ascendente da resposta do flash, ou seja, a visão está se adequando ao ambiente para não ter uma fotoresposta alta em ambientes bem iluminados.

Todas as respostas citadas causam alterações visíveis na pupila, o que será comentado no próximo tópico.

**Figura 8:** A excitação visual em fotorreceptores de vertebrados.



Fonte: Adaptado de Zhang et al, 2005.

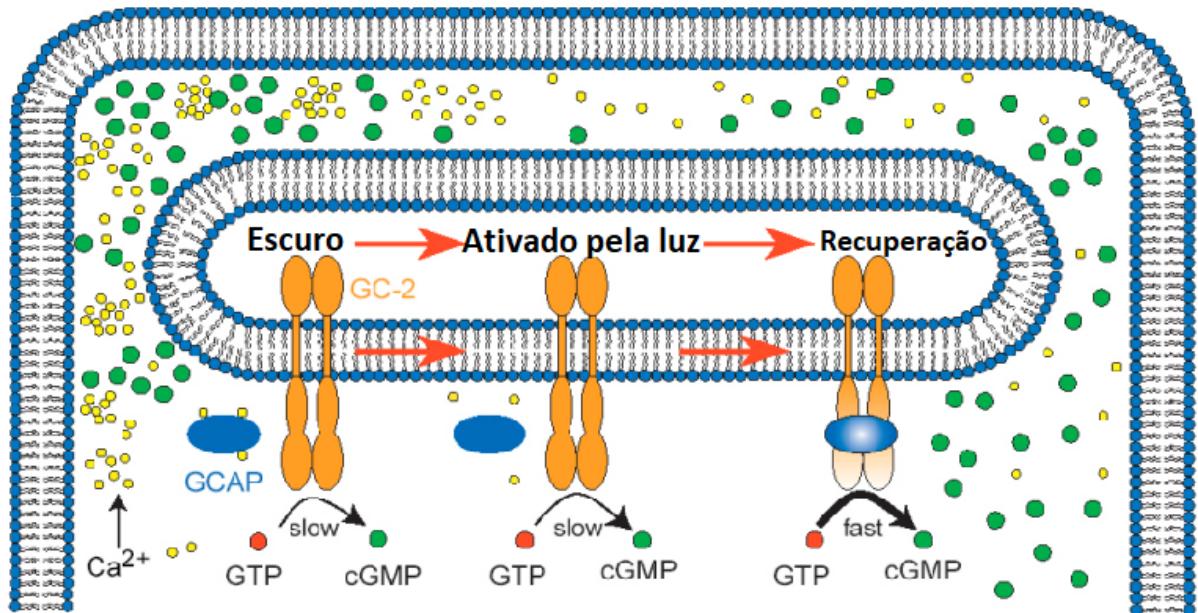
A figura 8 mostra que, ao passar de um ambiente escuro para um ambiente claro, a rodopsina (R) absorve um fóton de luz e isomeriza em seu estado ativado ( $R^*$ ) que por sua vez se liga a transducina (T), proteína expressa em cones e bastonetes, responsável pela fototransdução. Após esta ligação, a transducina T é ativada, levando a troca de GDP por GTP, dissociando a subunidade alfa das subunidades beta-gama da transducina. O GTP ligado ao T alfa se liga ao PDE6 (P), formando o complexo  $T\alpha^*-P^*$ , levando a hidrólise de cGMP em 5'-GMP, mostrado na figura 7 (ZHANG, 2005).

Canais nos segmentos externos tanto de cones quanto de bastonetes são permeáveis ao íon cálcio e, no estado adaptado ao escuro, estes canais estão parcialmente abertos, o que leva a um influxo estável deste íon (FILIPEK, et al, 2003). O estímulo da luz fecha o canal iônico, o que leva a expulsão do íon cálcio para o segmento externo da membrana. Em suma, no estado adaptado ao escuro, têm-se altos níveis de GMPC. O estímulo da luz causa diminuição dos níveis de GMPC, o que leva ao fechamento dos canais iônicos, bloqueando a entrada dos íons sódio e cálcio. O íon cálcio é responsável por diminuir a sensibilidade de GMPC do canal, levando a uma queda na concentração de cálcio livre no segmento externo (FAIN, et al, 2001).

Após a ativação da PDE6, ocorre a diminuição de GMPC. A recuperação deste nucleotídeo é feito pelo fotorreceptor GC-2 (Guanilato ciclase) regulado por

cálcio (ZHANG; COTE, 2005). Na figura 9, é mostrado a recuperação dos níveis de GMPc que ocorre da seguinte forma: No estado adaptado ao escuro, quando a concentração de cálcio é alta (à esquerda da figura 9), os íons de cálcio se ligam aos GCAPs (GC-activating proteins), impossibilitando a ligação destes últimos ao GC-2, levando a uma síntese lenta de GMPc. Ao ter um estímulo luminoso, a concentração de cálcio cai, o que causa a dissociação deste íon com o GCAP, levando a ligação do GC-2 ao GCAP livre de cálcio e, portanto, acelerando a síntese de GMPc a partir de GTP. À medida que o PDE6 retorna ao seu estado inativo, o GC-2 ativado é capaz de elevar os níveis de cGMP. O aumento subsequente na concentração de cálcio completa a recuperação para o estado adaptado ao escuro (ZHANG, 2005).

**Figura 9:** A recuperação dos níveis de GMPc após a ativação de PDE6.



Fonte: Adaptado de Zhang et al, 2005.

A excitação visual e os níveis de GMPc impactam bastante em como as cores são vistas e alterações no processo, mostradas nas figuras 8 e 9, podem levar a complicações. “O daltonismo total é causado por mutações no gene que codifica a subunidade  $\alpha$  do canal catiônico controlado por cGMP do fotorreceptor de cone” (KOHL, 1998), fazendo com que a ligação ao GMPc seja comprometida e, como é possível observar nas figuras 8 e 9, se esta ligação não for feita, não será possível eliminar a corrente escura, causando um estímulo contínuo de fotorreceptores (DRYJA, 1993; KOHL, 1998).

#### **4.6.1 Medicamentos que afetam a percepção das cores**

Foi citado anteriormente que o substrato GMPC pode ser quebrado pela enzima fosfodiesterase, portanto, ao se administrar medicamentos inibidores desta enzima, teoricamente a percepção das cores poderia ser afetada também, já que a transdução visual, onde os fotorreceptores agem, regula os níveis deste substrato (CARDOSO, 2012).

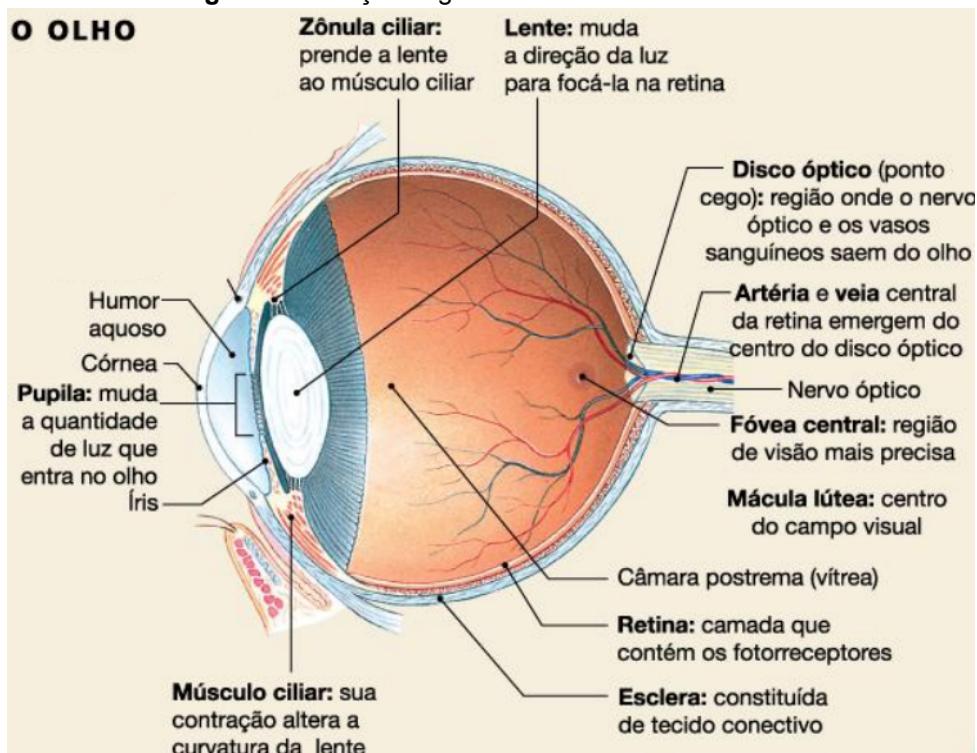
Pouco se sabe sobre os efeitos da PDE5-seletiva e outros medicamentos específicos da família na PDE6 no metabolismo de cGMP em fotorreceptores (ZHANG; COTE, 2005), mas é fato que medicamentos inibidores de fosfodiesterase, como VIAGRA® (citrato de sildenafila) e vardenafil (Levitra®), podem causar alterações visuais, como descritos em suas bulas. Isso se dá, porque essas famílias de fosfodiesterases preferem o GMPC como substrato (ZHANG, 2005) e ao inibi-las, os níveis de GMPC aumentam, interferindo na fototransdução da retina. Como descrito na bula de VIAGRA® (citrato de sildenafila):

Utilizando-se o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, foi observado em alguns indivíduos alterações leves e transitórias na distinção de cores (azul/verde) 60 minutos após a administração de uma dose de 100 mg; após 120 minutos da administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado à inibição da fosfodiesterase-6 (PDE6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. (bulário Viatris, 2022).

#### **4.7. Formação da visão e pigmentos visuais**

A retina é a camada mais interna do globo ocular, que possui milhões de células fotorreceptoras, sendo responsável pela função visual (SILVERTHORN, 2010). A luz atravessa todas as estruturas (mostradas na figura 10) do olho humano até chegar a retina, que através dos fotorreceptores transformará a energia eletromagnética em sinais elétricos, que por sua vez será transformado em sinais químicos (liberação de neurotransmissores) para serem lidos pelo Sistema Nervoso Central (CARDOSO, 2012).

Figura 10: Secção sagital do olho e suas estruturas.



Fonte: Adaptado de Silverthorn, 2010.

O cristalino é uma lente convexa e quando um raio de luz passa de um meio para o outro, como por exemplo, do meio externo até o cristalino, este muda de direção e forma uma imagem invertida na retina (AIRES, 2012), que será levada até o SNC através do nervo óptico, onde a imagem será interpretada da maneira correta.

As cores interpretadas dependem dos pigmentos visuais. O cérebro usa sinais de luz detectados pelos três tipos de fotorreceptores dos cones da retina como blocos de construção para a percepção de cores, tipos esses já citados, sendo os de comprimento de onda curto, médio e longo. O cérebro mistura e categoriza esses sinais para perceber a cor em um processo que não é bem compreendido (*National Institutes of Health*, 2020).

#### 4.8. Implicações

A negligência com os daltônicos está presente não só no âmbito social e educacional, como no jurídico também. Vemos que o decreto número 3298/1999 da Presidência da República que trata da Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, não discorre sobre problemas visuais relacionados

a cores, somente sobre deficiência visual relacionada a acuidade visual e campo visual no Art 4º, seção 3. Desta forma, um candidato daltônico, prestando um concurso público, pode ser considerado uma Pessoa Portadora de Deficiência?

Como o Direito não é uma ciência exata, são necessárias interpretações e análises caso a caso para estabelecer o que é correto. Assim, no ano de 2015, foi autuado o processo de um candidato daltônico que se inscreveu na condição de pessoa com deficiência para a vaga de agente de polícia da PCDF (Polícia Civil do Distrito Federal), na qual o candidato foi aprovado, mas ao realizar os exames médicos, foi concluído que “a alteração de acuidade apresentada não enquadra o candidato como deficiente físico” (TJDFT, 2016). Antes do encerramento do caso, em maio de 2018, o magistrado registrou que

...deve ser-lhe garantida a possibilidade de concorrer a uma vaga dentre as reservadas para pessoas com deficiência, pois possui condição que o distingue dos demais e foi-lhe permitido permanecer no concurso. (TJDFT, 2016).

Desta forma, o princípio da igualdade social foi garantido após uma decisão justa para o candidato, porém, foi um processo que demorou anos. Assim, a inclusão de uma seção sobre pessoas com discromatopsia nos decretos do País se fazem necessárias justamente para agilizar os processos e enquadrar os portadores de discromatopsia formalmente e de maneira clara nas leis.

A última Constituição do País, de 1988, tem como fundamento a dignidade da pessoa humana e através do Decreto nº 3.956/2002, foi promulgada a eliminação de todas as formas de discriminação contra PPD (Pessoas Portadoras de Deficiência), ou seja, de acordo com as leis, os portadores de daltonismo tem o direito a inclusão social assim como qualquer outra pessoa.

#### **4.9. Tratamento genético para o daltonismo**

Um estudo realizado em 2018 (SCHACHAT, 2018, p. 4) mostrou que os camundongos expressam somente dois fotopigmentos, um de comprimento de onda curto (azul) e outro de comprimento de onda médio (verde) no cromossomo X, ou seja, os camundongos são dicromáticos. Ao adicionar um fotopigmento humano

longo (vermelho) no camundongo através de engenharia genética, estes passaram a ter uma forma de visão de cores (JACOBS, et al, 2007). Neste experimento, a maioria das sequências de codificação do gene de pigmento M cromossômico X normal de camundongo foi substituída por um L humano cDNA e o resultado foi camundongos com três complementos distintos de pigmentos M/L: machos e fêmeas homozigotas têm pigmentos M ou L, e fêmeas heterozigotas têm uma mistura dos dois pigmentos. Um exame de eletrorretinograma (ERG) mostrou que os cones contendo o pigmento L conseguem transduzir sinais de luz com uma eficiência aproximadamente igual à dos cones M nativos (JACOBS, et al, 2007).

O teste feito pelo estudo de Jacob mostrou que camundongos com a retina contendo somente pigmento M e camundongos heterozigotos M/L com proporções muito diferentes (78:22 de M e 65:35 de L), não conseguiram discriminar as cores. Esse desbalanceamento das proporções entre os pigmentos M/L tem pouco impacto nos seres humanos (HOFER, et al, 2005), e muito impacto nos camundongos, por conta que estes últimos possuem pouca quantidade de cones (JACOBS, et al, 2007 e BRAINARD, 2000). No estudo de Jacob, um camundongo com uma proporção mais equilibrada de M/L (44:56), conseguiu discriminar as cores apresentadas.

Esta ideia de engenharia genética nos camundongos foi estendida para primatas no estudo de Katherine Mancuso, onde foi inserido o terceiro fotopigmento faltante em macacos que eram dicromatas desde o nascimento (daltônicos), fornecendo uma visão tricromática para o animal (MANCUSO, et al, 2009). Neste estudo, macacos da espécie *Saimiri sciureus* - em que algumas fêmeas possuem visão tricromática e as demais assim como os machos são daltônicos para vermelho-verde - receberam o gene L-opsina faltante através de uma injeção sub-retiniana na camada fotorreceptora, que continha o vírus adeno-associado recombinante de sorotípico 2/5 (rAAV) com um gene de L-opsina humana sob o controle do potenciador e promotor de L/M-opsina (MANCUSO, et al, 2009). Foram feitos diversos testes com os macacos nesse experimento, em que alguns deles não tiveram melhora, enquanto outros tiveram, por conta disso, o estudo conclui que não foi possível saber se a injeção teve efeito mesmo, mas que foi possível inserir um gene que teve efeito no circuito pré-existente do animal. O estudo feito em 2009 também relata que foi “o primeiro a usar a terapia genética em primatas para tratar um distúrbio da visão em que todos os fotorreceptores estão intactos e saudáveis” (MANCUSO, et al, 2009).

A mesma tecnologia que utiliza vírus não envelopado para transportar material genético modificado (rAAV) usada no estudo de Mancuso foi utilizada em um estudo mais recente, de 2017 (HASSAL, BARNARD, MACLAREN, 2017) em que testes em humano acromáticos estão em andamento.

Apesar da terapia genética ainda estar sendo testada, esta poderia ser uma solução para uma possível cura para o daltonismo no futuro.

#### **4.9.1. Tratamento alternativo**

Uma alternativa para o tratamento do daltonismo são os óculos, como os da marca EnChroma®, que foram criados para serem usados por médicos durante cirurgias a laser. O intuito era fazer um óculos que deixasse as cores mais ricas e saturadas para facilitar na hora da cirurgia (WATSON, 2018), porém, Don McPherson, o inventor deste óculos percebeu que ele também poderia ser usado por pessoas daltônicas.

Estes óculos funcionam, mas não para todos os tipos de daltonismo. Por se basear em ressaltar mais as cores, pessoas que não conseguem distinguir algumas cores por não terem cones suficientes ou mesmo aquelas que são daltônicas graves ou totais, os óculos não terão efeito (WATSON, 2018). Desta forma, EnChroma® e qualquer outro óculos ou lente para esta população só tem efeito sob daltônicos leves ou moderados e mesmo assim, não é garantida a sua eficácia (BASTIEN, MALLET, AMOUR, 2020), visto que em um estudo realizado com 10 (dez) adultos daltônicos em 2017 com a dificuldade de enxergar as cores vermelho-verde, os óculos só melhoraram significativamente a distinção entre essas cores para 2 (duas pessoas) (WATSON, 2018).

#### **4.10. Daltonismo e emoção**

As cores fazem parte do dia a dia, mas indo além, fazem parte da cultura também, visto que é comum usar branco nos casamentos e a preta nos funerais, por exemplo na cultura de algumas localidades. Desta forma, o modo como nos vestimos é associado a culturas e, consequentemente, as emoções (Ou et al, 2018). Pensando assim, alguém que não conseguisse ver direito as cores, poderia não ter as mesmas emoções de alguém que conseguisse? Segundo Jonauskaite (2021), as

associações cor-emoção não requerem experiências perceptivas imediatas de cores, pois somente as percepções conceituais já bastam, ou seja, por mais que os daltônicos não tenham a mesma percepção de cores, o conceito de cor-emoção já é o suficiente para que as pessoas com esta condição associam emoção as cores de maneira semelhante aos que não possuem esta condição.

Esse estudo foi feito com 130 homens da Suíça, em que 64 deles eram daltônicos congênitos para verde-vermelho e consistia na avaliação de cor-emoção através da Roda de emoções de Genebra (JONAUSKAITE, 2021). O resultado do teste pode ter sido este por conta da população utilizada, pois os daltônicos tinham uma condição específica que não confere uma acromatopsia. Sendo assim, um daltônico total provavelmente não conseguiria extraír sentimentos das cores, mas isso não o torna diferente dos demais, socialmente falando, pois para ele, a ausência de cores é o seu normal e sua vida sempre foi desta forma.

## 5. CONCLUSÃO

Como na maioria das situações o daltônico já nasceu com esta condição, o mundo que ele enxerga sempre foi daquela forma e este é o normal para ele. Por conta disso, o afetado acaba não identificando esta característica a princípio, cabendo aos responsáveis, como os pais, e aos profissionais, como professores, a identificação disso na criança. Foi visto que uma parte considerável das pessoas não descobrem esta condição na escola, mostrando que é necessário um preparo maior por parte da sociedade sobre esta condição.

A conscientização é importante para que todos estejam atentos sobre o tema, já que para se identificar somente um problema de visão relacionado a cores, não é necessário muita complexidade, apenas perceber a dificuldade do aluno ou indivíduo para que este seja encaminhado a um profissional responsável.

Como visto neste trabalho, as causas, as variantes e os tipos das anomalias visuais referentes a cores são complexas e muitas vezes não totalmente elucidadas, porém, para se fazer a diferença na vida de um portador de discromatopsia, basta que se descubra a condição, sendo este o primeiro passo. Assim, fazer este tema possuir maior visibilidade já pode ser considerado um grande avanço.

## 6. REFERÊNCIAS

- AIRES, M.M. Fisiologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1352p.
- A Química da visão. Laboratório Integrado de Química e Bioquímica.** Disponível em: <[http://labiq.iq.usp.br/p/ecq/paginas\\_view.php?idPagina=202&idTopico=728](http://labiq.iq.usp.br/p/ecq/paginas_view.php?idPagina=202&idTopico=728)>. Acesso em 22 Jan 2022.
- BARAAS, R.C. et al. Adaptive optics retinal imaging reveals S-cone dystrophy in tritan color-vision deficiency. **J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.**, 2007;24(5):1438-1447.
- BARRETO, R.L., et al. ÓXIDO NÍTRICO: PROPRIEDADES E POTENCIAIS USOS TERAPÉUTICOS. **SciELO**, 2005.
- BASOLI, C.B.M. Aspectos ético-jurídicos que envolvem os portadores da discromatopsia hereditária fator causal do daltonismo. **Revista Biodiversidade** v.20, n.4, 2021.
- BASTIEN, K et al. Characterizing the Effects of Enchroma Glasses on Color Discrimination. **Optom Vis Sci.** 2020 Oct;97(10):903-910.
- BBC. WW2 People's war, 04 de dezembro de 2003. Disponível em: <<https://www.bbc.co.uk/history/ww2peopleswar/stories/99/a2107199.shtml>>. Acesso em: 21 Abr 2022.
- BIRCH, J. Efficiency of the Ishihara test for identifying red-green colour deficiency. **Ophthalmic and Physiological Optics**. 1997, Volume 17, Issue 5, September 1997, Pages 403-408.
- BLOUNT, M. A. et al. Conversion of phosphodiesterase-5 (PDE5) catalytic site to higher affinity by PDE5 inhibitors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 323, p. 730-737, 2007.
- BOULANGER-SCEMAMA E. et al. Next-generation sequencing applied to a large French cone and cone-rod dystrophy cohort: mutation spectrum and new genotype-phenotype correlation. **Orphanet J Rare Dis.** 2015;10:85. Published 2015 Jun 24.

BRASIL. Decreto nº 3.298, de 20 de dezembro de 1999. Dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, consolida as normas de proteção, e dá outras providências. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/d3298.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d3298.htm)>. Acesso em 25 Mar 2022.

BROACKES, J. What Do the Color-Blind See?. **Color ontology and color science**. 2010: 291.

BRUNI, L. F. et al. Sentido cromático: tipos de defeitos e testes de avaliação clínica. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 69, n. 5, p. 766-775, 2006.

CARDOSO, E.C. Fisiologia do Sistema Nervoso Sensorial 3. Universidade Federal Fluminense. 2012. Disponível em: <<http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/358/2019/09/Fisiologia-do-sensorial-3.pdf>>. Acesso em 30 Abr 2022.

CARROLL, J et al. Functional photoreceptor loss revealed with adaptive optics: an alternate cause of color blindness. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2004;101(22):8461-8466.

CARROLL, J. et al. Color Blindness: inherited. **Encyclopedia of the Eye**. Academic Press. 2010, Pages 318-325.

Como funciona a visão. Medicina dos Olhos, 2015. Disponível em: <<http://focusmedicinadosolhos.com.br/index.php/artigos/como-funciona-a-visao/>>. Acesso em: 22 Jan 2022.

CORBIN, J. D. et al. [3H] Sildenafil binding to phosphodiesterase-5 is specific, kinetically heterogeneous, and stimulated by cGMP. **Mol. Pharmacol.**, Bethesda, v. 63, p. 1364-1372, 2003.

COSTA, J.B. et al. Distrofia de cones familiar: a perda progressiva da visão central. **Revista Caderno de Medicina** Vol 2. No 2 (2019).

Daltonismo: distúrbio atinge 5% da população mundial. Conselho Federal de Medicina, 2004. Disponível em:

<<https://portal.cfm.org.br/noticias/daltonismo-disturbio-atinge-5-da-populacao-mundial/>>. Acesso em 18 Dez 2021.

BRAINARD, D.H., et al. Functional consequences of the relative numbers of L and M cones. **J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis**. 2000;17(3):607-614.

DRYJA, T.P. et al. Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness. **Nature Genet**. 4, 280– 283 (1993).

DUDA, T., et al. Retinal diseases linked with photoreceptor guanylate cyclase. **Mol Cell Biochem**. 2002;230:129–138.

Dyschromatopsia, colorblind, colorblindness. **Online Mendelian Inheritance in Man**, 2022. Disponível em: <[https://www.omim.org/search?index=entry&search=dyschromatopsia&start=1&limit=10&retrieved=geneMap&genemap\\_exists=true&thesaurus=dyschromatopsia%7Ccolorblind&thesaurus=dyschromatopsia%7Ccolorblindness](https://www.omim.org/search?index=entry&search=dyschromatopsia&start=1&limit=10&retrieved=geneMap&genemap_exists=true&thesaurus=dyschromatopsia%7Ccolorblind&thesaurus=dyschromatopsia%7Ccolorblindness)>. Acesso em: 10 Set 2022.

FAIN, G.L., et al. Adaptation in vertebrate photoreceptors. **Physiol Rev**. 2001 Jan;81(1):117-151.

FAREED, M. et al. Prevalence and gene frequency of color vision impairments among children of six populations from North Indian region. **Genes Dis**. 2015;2(2):211-218.

FILHO, N.M.C. et al. Variabilidade alélica e expressão do gene ABCA4 em sujeitos diagnosticados com a maculopatia de Stargardt: Associação com a função e estrutura da retina e morfologia celular granulocítica. Tesde de pós-graduação, Belém-Pará, 2015. Disponível em: <[http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/7995/1/Tese\\_VariabilidadeAlelicaExpressao.pdf](http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/7995/1/Tese_VariabilidadeAlelicaExpressao.pdf)>. Acesso em: 10 Set 2022.

FILIPEK, S., et al. Teller and K. Palczewski: G protein-coupled receptor rhodopsin: a prospectus. **Annu Rev Physiol** 65, 26.1-26.29.

FRANCIS, S.H., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. **Prog Nucleic Acid Res Mol Biol**. 2001;65:1–52.

GARDNER, J.C., et al. Blue cone monochromacy: causative mutations and associated phenotypes. **Mol Vis.** 2009;15:876-884.

GEORGIOU, M. et al. Photoreceptor Structure in GNAT2-Associated Achromatopsia. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2020;61(3):40.

GEORGIOU, M., et al. Deep Phenotyping of PDE6C-Associated Achromatopsia. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2019;60(15):5112-5123. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826238/>. Acesso em: 10/09/2022.

GERBER, S. et al. Mutations in DNM1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. **Brain** 140: 2586-2596, 2017.

GOMES, M. Avaliação da qualidade de vida visual e da sintomatologia depressiva associada à visão funcional em indivíduos com doença de Stargardt. Repositório UFMG, 2018. Disponível em: <[https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B44J5Z/1/disserta\\_o\\_mirela\\_impressao\\_23.fev.2018.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B44J5Z/1/disserta_o_mirela_impressao_23.fev.2018.pdf)>. Acesso em: 11 Jun 2022.

GUNTHER, K.L. et al. A novel missense mutation in the S cone photopigment in a male who made Tritan errors on the Neitz Test of Color Vision. **Investigative Ophthalmology & Visual Science (Supplement)** 2003;44:B803–B803.

HARRISON, T. R. Medicina interna. 15a ed. Rio de Janeiro: Mac Graw Hill, 2001:179.

HASSALL, M.M. et al. Gene Therapy for Color Blindness. **Yale J Biol Med.** 2017;90(4):543-551. Published 2017 Dec 19.

HOFER, H., et al. Organization of the human trichromatic cone mosaic. **J Neurosci.** 2005;25(42):9669-9679.

HOLMQUIST, D. et al. Visual and ocular findings in a family with X-linked cone dysfunction and protanopia. **Ophthalmic Genet.** 2021;42(5):570-576.

HUNT, D.M. et al. The chemistry of John Dalton's color blindness. **Science.** 1995 Feb 17;267(5200):984-8.

IRIBARNE, M. et al. Do cGMP Levels Drive the Speed of Photoreceptor Degeneration? **Adv Exp Med Biol.** 2018;1074:327-333.

JACOBS, G.H. et al. Emergence of novel color vision in mice engineered to express a human cone photopigment. **Science.** 2007 Mar 23;315(5819):1723-5.

JACOBSON, D.M. et al. X-linked progressive cone dystrophy. Clinical characteristics of affected males and female carriers. **Ophthalmology.** 1989 Jun;96(6):885-95. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32808-9.

JONAUSKAITE, D. et al. Colour-emotion associations in individuals with red-green colour blindness. **PeerJ.** 2021;9:e11180. Published 2021 Apr 7.

JOHNSON, S. et al. Achromatopsia caused by novel mutations in both CNGA3 and CNGB3. **J Med Genet.** 2004;41(2):e20.

Judd, D.B.. Facts of Color-Blindness. **J. Opt. Soc. Am.** 1943, 33, 294-307.

KOHL, S. et al. A nonsense mutation in PDE6H causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia. **Am J Hum Genet.** 2012;91(3):527-532.

KOHL, S. et al. Achromatopsia. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. **GeneReviews.** Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 24, 2004.

KOHL, S. et al. Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the α-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. **Nat Genet** 19, 257–259 (1998).

LI-CHEN, O. et al. Universal models of colour emotion and colour harmony. Wiley Online Library, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/col.22243>>. Acesso em: 13 Ago 2022.

MAESTRINI, H.A. et al. Distrofias retinianas da infância: análise retrospectiva. SciELO. **Arq. Bras. Oftalmol.** 2004 Dez. 67;(6).

MAIA, A. Representação Gráfica de Mapas para Daltônicos: Um Estudo de Caso dos Mapas da Rede Integrada de Transporte de Curitiba. Dissertação (Pós Graduação em Design) - Design Gráfico e de Produto, **Universidade Federal do Paraná**. Curitiba, 2013.

MANCUSO, K. et al. Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates. **Nature**. 2009 Oct 8;461(7265):784-7.

MASTEY, R.R. et al. Characterization of Retinal Structure in ATF6-Associated Achromatopsia. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2019;60(7):2631-2640.

MedLine Plus. Color vision deficiency. **National Library of Medicine**, 2015. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/genetics/condition/color-vision-deficiency/#references>>. Acesso em: 10 Set 2022.

MELO, D.G. et al. Os “daltônicos” e suas dificuldades: condição negligenciada no Brasil. **Scielo**, 28 de setembro de 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/physis/a/5hWpcHND39fq6BWtB3ZTsbM/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 27 Ago 2022.

MIKO, I. Gregor Mendel and the Principles of Inheritance. **Nature Education** 1(1):134.

MILUNSKY, A. et al. A locus for autosomal recessive achromatopsia on human chromosome 8q. **Clin Genet**. 1999 Jul;56(1):82-5. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560112.x. PMID: 10466422.

NATHANS, J. et al. Molecular genetics of inherited variation in human color vision. **Science**. 1986;232(4747):203-210.

NATHANS, J. et al. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. **Science**. 1986b;232:193–202.

**National Eye Institute**. Testing for Color Blindness, 26 de junho de 2019. Disponível em: <<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/color-blindness/testing-color-blindness>>. Acesso em: 20 Ago 2022.

**National Eye Institute.** Types of Color Blindness, 26 de junho de 2019. Disponível em:

<<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/color-blindness/types-color-blindness#:~:text=Red%2Dgreen%20color%20blindness,difference%20between%20red%20and%20green>>. Acesso em: 21 Abr 2022.

**National Institute of Health.** Envision color: Activity patterns in the brain are specific to the color you see, 16 de novembro de 2020. Disponível em: <<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/envision-color-activity-patterns-brain-are-specific-color-you-see#:~:text=The%20brain%20uses%20light%20signals,that%20is%20not%20well%20understood>>. Acesso em: 30 Abr 2022.

NEITZ, J. et al. The genetics of normal and defective color vision. **Vision Res.** 2011;51(7):633-651.

NEITZ, J. et al. Polymorphism in the number of genes encoding long-wavelength-sensitive cone pigments among males with normal color vision. **Vision Res.** 1995;35(17):2395-2407.

**New Yorker.** The Face of Facebook, Jose Antonio Vargas, 13 de setembro de 2010. Disponível em: <<https://www.newyorker.com/magazine/2010/09/20/the-face-of-facebook#ixzz1wN2i458f>>. Acesso em: 21 Abr 2022.

NUSSBAUM, R. **Thompson & Thompson: Genética Médica.** Elsevier, 2016.

NUSSBAUM, R. L.; MCInnes, R. R.; Willard, H. F. **THOMPSON & THOMPSON: Genética Médica.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Oliver Sacks. Um Antropólogo em Marte. **Companhia das Letras,** EDITORA SCHWARCZ LTDA, 1997.

O'Neill, M.J.F. et al. OPTIC ATROPHY 5; OPA5. **OMIM**, 2017.

OPN1LW opsin 1, long wave sensitive [ Homo sapiens (human) ]. **NCBI**, 2022.

PEREIRA, J. et al. F. IRIS: UM APLICATIVO PARA PROCESSAMENTO DE IMAGENS PARA DALTONICOS. **Universidade regional de blumenau** - Curso de ciência da computação – bacharelado.

PURVES, D. et al. **Neuroscience**. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.

RIBEIRO, J. Doença de Stargardt tem impacto severo na qualidade de vida visual dos pacientes. **Medicina UFMG**, 2018. Disponível em: <<https://www.medicina.ufmg.br/doenca-de-stargardt-tem-impacto-severo-na-qualidade-de-vida-visual-dos-pacientes/#:~:text=A%20oftalmologista%20explica%20que%20a,tem%20tratamento%2C%20at%C3%A9%20momento>>. Acesso em: 11Jun 2022.

SALDUCCI, M. et al. Medical legal validity of the use of the anomaloscope in the dyschromatopsia of aspiring civil and military aircraft pilots. **Rom J Ophthalmol**. 2020;64(2):153-157.

Schachat, A.P. et al. Function and Anatomy of the Mammalian Retina, Sixth Edition, 2018, **Elsevier**, p. 408-450.

SCHWARTZ, M. et al. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. **Clin Genet**.

SHARPE, L.T. et al. Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness. **Color vision: From genes to perception**, v. 351, 1999.

SHEPARD, R.N. et al. Representation of Colors in the Blind, Color-Blind, and Normally Sighted. **Psychological Science**. 1992;3(2):97-104.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana**: Uma abordagem integrada, 5<sup>a</sup> Edição, Porto Alegre: ArtMed, c2016. 930 p.

STEWARD, J.M. et al. What do color vision defectives say about everyday tasks?. **Optom Vis Sci**. 1989;66(5):288-295.

**TJDFT**. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. Turma assegura a candidato daltônico condição de pessoa com deficiência. Disponível em:

<<https://www.tjdf.jus.br/institucional/imprensa/noticias/2016/junho/turma-decide-que-daltonismo-e-condicao-de-deficiencia-em-concurso-publico>>. Acesso em: 25/03/2022.

TSANG, S.H. et al. Blue Cone Monochromatism. **Adv Exp Med Biol.** 2018;1085:65-66.

UNONIUS, N. et al. Classificação diagnóstica dos portadores de doenças degenerativas de retina, integrantes dos grupos Retina São Paulo e Retina Vale do Paraíba. **Arq. Bras. Oftalmol.** 2003, vol.66, n.4, pp.443-448.

WATSON, K. Do EnChroma Glasses Work for Color Blindness?. **Healthline**, 2018.

WEITZ, C.J. et al. Human tritanopia associated with two amino acid substitutions in the blue-sensitive opsin. **Am J Hum Genet.** 1992;50(3):498-507.

WEITZ, C.J. et al. Human tritanopia associated with a third amino acid substitution in the blue-sensitive visual pigment. **Am J Hum Genet.** 1992;51(2):444-446.

YOSHIKAMI, S. et al. Topology of the outer segment membranes of retinal rods and cones revealed by a fluorescent probe. **Science.** 1974;185:1176–1179.

YOUNG, T.L. et al. X-Linked High Myopia Associated With Cone Dysfunction. **Arch Ophthalmol.** 2004;122(6):897–908.

YOUSSAF, S. et al. Delineating the Molecular and Phenotypic Spectrum of the CNGA3-Related Cone Photoreceptor Disorder in Pakistani Families. **Genes (Basel).** 2022;13(4):617.

ZAMPERETTI, Kleber Luiz. **Biologia Geral.** Rio Grande do Sul: Sagra-dc Luzzatto, 2003.

ZHANG, X. et al. cGMP signaling in vertebrate retinal photoreceptor cells. **Pubmed.** 2005.

ZHANG, X. et al. Efficacy and selectivity of phosphodiesterase-targeted drugs to inhibit photoreceptor phosphodiesterase (PDE6) in retinal photoreceptors. **NCBI.** 2020.

Luis E.S. Netto 27/09/2022  
Orientador (Prof. Dr. Luis Eduardo Soares Netto)

Eliseu Brambilla 26/09/22  
Aluno (Eliseu Esdras Simões Brambilla)