

Lívia Edwiges Cirino Talim

**ESTUDO DO *MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE*
(*MSFC*) EM PORTADORES DE NEURITE ÓPTICA
DESMIELINIZANTE ISOLADA**

**Belo Horizonte- MG
Faculdade de Medicina da UFMG
2013**

Lívia Edwiges Cirino Talim

Estudo do *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* em portadores de neurite óptica desmielinizante isolada

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia, nível doutorado, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a qualificação do grau de Doutora em Medicina.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Co-orientador: Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase

Belo Horizonte- MG
Faculdade de Medicina da UFMG
2013

LÍVIA EDWIGES CIRINO TALIM

**ESTUDO DO *MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)*
EM PORTADORES DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA**

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do grau de Doutorado em Cirurgia e Oftalmologia e aprovada em sua forma final pela coordenação do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia

COMISSÃO EXAMINADORA:

Orientador: Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto - UFMG

Prof. Dr. Dagoberto Callegaro – USP-SP

Prof. Dr. Jefferson Becker – PUC/RS

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo - UFMG

Prof. Dr. Luciene Chaves Fernandes - UFMG

Suplentes:

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches - Universidade Federal de Minas Gerais

Dra. Carolina Reis Araújo – UNIMED-MG

Belo Horizonte, 13 de setembro de 2013.



Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Magnífico Reitor

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pós Graduação

Prof. Dr. Renato de Lima Santos

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Francisco José Penna

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Diretor do Hospital das Clínicas

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.^a Dr.^a Ana Rosa Pimentel Figueiredo

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof.^a Dr.^a Ivana Duval de Araújo

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Pof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gomes

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Representante discente: Sumara Marques Barral

**Membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia**

Dedicatória

A Deus,

*que por sua presença, luz e força sempre me abençoa
e capacita para tudo aquilo que Ele me destina .*

*Aos meus queridos pais, **José Carlos e Mirian***

fonte inspiradora do saber,

que por uma vida de dedicação,

amor incondicional e compreensão acima de tudo,

sempre possibilitaram a oportunidade de realizar

meus sonhos sem os quais esta conquista não seria possível.

*À minha querida irmã **Natália,***

pelo estímulo, exemplo de dignidade, bondade, caráter e apoio incondicional.

*Ao meu marido **Thiago Junio Ferreira,***

com quem dividirei todos os dias de minha vida, pelo amor e a paciência nesta caminhada.

*À minha filha **Maria Júlia Talim Ferreira,** minha continuidade a alegria de todos os meus dias,*

*Aos meus familiares , em especial a **vovó Júlia e Tia Hilda ,***

pelo apoio, gratidão, carinho, cumplicidade e inestimável

participação neste momento tão sublime.

Amo Vocês.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto, pela amizade, pela paciência, pela sabedoria e todos os ensinamentos ao longo de todos esses anos e por acreditar na concretização deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase, pela colaboração e apreciação deste trabalho.

À amiga, Prof. Dra. Cybelle Maria Veiga Loureiro, pelo incentivo, pelos conselhos, por acreditar no meu potencial.

À, minha querida irmã Natália Cirino Talim, sempre incansável na ajuda, meu muito obrigado pela amizade, carinho e paciência.

À amiga, Cristiane Franklin Rocha, sempre disponível, conselheira essencial na realização desta pesquisa.

Aos amigos do CIEM, médicos, enfermeiras, musicoterapeuta, fonoaudióloga e acadêmicos pela ajuda multidisciplinar e pelas contribuições desta pesquisa.

Aos queridos Sergio e a Mariza, professores da Universidade Federal de Minas Gerais pelo apoio, entusiasmo e contribuições.

Aos funcionários Aislan e Geraldá, pela atenção, carinho e paciência, mas, principalmente pelo sorriso e bom humor.

Aos pacientes do CIEM e cuidadores, minha eterna gratidão pela participação, pelos conhecimentos dia-a-dia para a realização deste estudo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

TÍTULO: Estudo do *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* em portadores de neurite óptica desmielinizante isolada.

INTRODUÇÃO: Neurite óptica desmielinizante isolada (NODI) é uma doença inflamatória imunomediada do nervo óptico que apresenta risco de conversão em esclerose múltipla (EM). A presença de lesões cerebrais detectadas pela ressonância magnética à época da instalação da NODI é o fator preditivo mais significativo nesta conversão.

OBJETIVO: Avaliar o *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* como instrumento para a detecção de anormalidades neurológicas subclínicas em portadores de NODI.

PARTICIPANTES E MÉTODOS: O MSFC foi aplicado em 34 pacientes com NODI unilateral e monofásica e 34 indivíduos controles sadios.

RESULTADOS: Portadores de NODI obtiveram escores piores que os controles na *Caminhada Cronometrada de 25 Pés* ($p=0,000$), e no *Teste Cronometrado dos 9 Pinos e Buracos* ($p=0,003$); mas não houve diferença significativa entre os grupos no *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (PASAT)* ($p=0,135$). Pacientes com NODI apresentaram *Z-score* pior que os Controles ($p=0,001$).

CONCLUSÃO: O *MSFC* é um instrumento que demonstra anormalidades funcionais subclínicas em pacientes com NODI. Estas alterações podem ser a expressão da disseminação de lesões desmielinizantes em outras áreas do sistema nervoso, tornando-se um possível fator preditivo de conversão da NODI em EM.

Palavras-chave: Neurite óptica desmielinizante isolada ; *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*; esclerose múltipla; *Teste Cronometrado dos 9 Pinos e Buracos (9-HPT)* ; *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (PASAT)*

ABSTRACT

TITLE: Study of Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with isolated demyelinating optic neuritis.

INTRODUCTION: Isolated idiopathic optic neuritis (ION) is an immune-mediated inflammatory disease of the optic nerve which carries a risk of converting to multiple sclerosis (MS). Although conversion depends on a number of factors, the presence of subclinical abnormalities at brain magnetic resonance imaging at baseline is the strongest predictive factor.

OBJECTIVES: To evaluate the Multiple Sclerosis Functional Composity (MSFC) as a tool to identify subclinical neurological abnormalities in patients with ION.

PATIENTS AND METHODS: The scores of the MSFC individual component tests and the MSFC Z-Score of 34 patients with unilateral monophasic ION and 34 matched healthy controls were compared.

RESULTS: The T25-FW and the 9-HPT scores were significantly lower in ION patients than in Controls ($p=0.000$ and $p=0.003$ respectively) whereas the PASAT scores were not different in these groups ($p=0.135$). Patients with ION had lower Z-Score than Controls ($p=0.001$).

CONCLUSION: MSFC is a valuable tool to identify subclinical functional abnormalities in ION patients. These changes may suggest dissemination of demyelinating lesions in space and turn out to be a predictive factor of MS developing in patients with ION.

Keywords: Isolated idiopathic optic neuritis; Multiple Sclerosis Functional Composite; multiple sclerosis; Timed 25-Foot Walk; 9-Hole Peg Test; Paced Auditory Serial Addition Test

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

9-HPT	<i>9-Hole Peg Test</i>
ADEM	Encefalomielite aguda disseminada
AQP-4	Aquaporina-4
AV	Acuidade visual
BRBN	Testes neuropsicológicos
CD- áudio	Gravação de áudio
CD	Conta Dedos
CIEM MINAS	Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D.P.	Desvio padrão
DPAR	Defeito pupilar aferente relativo
EDSS	Escala Expandida da Incapacidade Funcional
EM	Esclerose múltipla
EMCD	Esclerose múltipla clinicamente definida
EMPP	Esclerose múltipla primária progressiva
EMRR	Esclerose múltipla recorrente remitente
EMSP	Esclerose múltipla secundária progressiva
HADS	Escala de depressão de Hamilton
HC- UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HSG	Hospital São Geraldo
IRM	Imagem por ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MM	Movimento de mão
NMO	Neuromielite óptica
NMOSD	Espectro de neuromielite óptica
NMSS	National Multiple Sclerosis Society
NOD	Neurite óptica desmielinizante

NODI	Neurite óptica desmielinizante isolada
NOM	Neurite óptica monofásica
NOR	Neurite óptica recorrente
NPL	Não percepção de luz
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
ONSG	<i>Optic Neuritis Study Group</i>
ONTT	<i>Optic Neuritis Treatment Trial</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Task – PASAT</i>
PL	Percepção luminosa
QV	Qualidade de vida
SCI	Síndrome clínica isolada
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SF-36	<i>Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T25-FW	<i>Timed 25-Foot Walk</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	<i>Task Force on Clinical Disability Measures</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Z-score	Escore do composto final do MSFC

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Instrução da caminhada cronometrada 25 Pés.....	41
Figura 2:	Realização da caminha cronometrada 25 Pés.....	41
Figura 3:	Realização do <i>Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos</i>	43
Figura 4:	Realização do <i>Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada</i>	45
Figura 5:	<i>Box plot de dados a partir da Caminhada Cronometrada 25 Pés em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles</i>	51
Figura 6:	<i>Box-plot de dados a partir do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles</i>	52
Figura 7:	<i>Box plot de dados a partir do Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada- 3seg em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles</i>	53
Figura 8:	<i>Box plot de dados a partir do Z-score do composto do MSFC em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles</i>	54

LISTA DE TABELAS

1	- Características demográficas e clínicas dos portadores de neurite óptica desmielinizante isolada e grupo controle.....	50
2	- <i>Teste da Caminhada Cronometrada 25 Pés</i> em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles.....	51
3	- <i>Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos</i> em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles.....	52
4	- <i>Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada</i> em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles.....	53
5	- <i>Z-score do Multiple Sclerosis Functional Composite</i> em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles.....	54

SUMARIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	14
1.1	Neurite óptica.....	15
1.1.1.	Epidemiologia de neurite óptica desmielinizante.....	16
1.1.2.	Sintomas e sinais.....	17
1.1.3	Imagem por ressonância magnética na neurite óptica desmielinizante isolada.....	19
1.1.4.	A relação de neurite óptica – esclerose múltipla	19
1.1.5.	A neurite óptica recorrente e a neurite óptica bilateral simultânea.....	20
1.2.	<i>O Multiple Sclerosis Functional Composite.....</i>	21
1.2.1.	<i>Caminhada Cronometrada 25 Pés (Timed 25-Foot Walk).....</i>	23
1.2.2.	<i>Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (Nine Hole Peg Test).....</i>	23
1.2.3.	<i>Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (Paced Auditory Serial Addition Task).....</i>	24
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	26
2.1.	<i>O Multiple Sclerosis Functional Composite.....</i>	27
2.2.	<i>O Multiple Sclerosis Functional Composite na esclerose múltipla.....</i>	27
2.3.	<i>O Multiple Sclerosis Functional Composite na neurite óptica – Relevância do estudo.....</i>	33
3.	OBJETIVO.....	34
4.	PARTICIPANTES E MÉTODOS.....	36
4.1	Desenho do estudo.....	37
4.2.	Definição de neurite óptica desmielinizante isolada.....	37
4.3.	Seleção de pacientes.....	37
4.4.	Grupo controle.....	38
4.5.	Métodos.....	38
4.5.1.	Avaliações oftalmológicas e neuro-oftalmológicas.....	39

4.5.2.	Nível de escolaridade.....	39
4.5.3.	Aplicação do <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>	39
4.6.	Métodos de avaliação da escala – procedimentos de aplicação do <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>	40
4.7.	Cálculo do <i>Z-score</i> do <i>MSFC</i>	46
4.8.	Análise estatística.....	47
4.8.1.	Análise descritiva.....	47
4.8.2.	Análise univariada.....	47
5.	RESULTADOS.....	48
5.1.	Seleção de pacientes.....	49
5.2.	Período de seguimento.....	49
5.3.	Características clínicas e demográficas.....	49
5.4.	Características da IRM do encéfalo.....	50
5.5.	O <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>	51
5.5.1.	Análise do <i>Teste Caminhada Cronometrada 25 Pés (T25-FW)</i>	51
5.5.2.	Análise do <i>Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9-HPT)</i>	52
5.5.3.	Análise do <i>Teste Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)</i>	53
5.5.4	Os <i>Z-scores</i> dos pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e dos controles.....	54
6.	DISCUSSÃO.....	55
7.	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICES.....	71

Introdução e Justificativa

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1. Neurite óptica

Neurite óptica é uma doença inflamatória do nervo óptico que causa perda de visão de início relativamente rápido, na ausência de lesões retinianas locais e de evidências etiologia tóxica, vascular ou compressiva. (PERKIN *et al.*, 1979). Portanto, o termo “*neurite óptica*” designa doença do nervo óptico de qualquer natureza inflamatória, seja por etiologia idiopática ou imunomediada, infecciosa ou granulomatosa.

Mais comumente o processo inflamatório que causa a neurite óptica é de natureza imunomediada, idiopática e desmielinizante, denominada então *neurite óptica desmielinizante (NOD)* manifestando-se em um único episódio (*neurite óptica monofásica- NOM*), ou em dois ou mais ataques (*neurite óptica recorrente- NOR*) (PAU *et al.*, 2011).

A NOD pode ocorrer isoladamente, ou seja, não associada a qualquer outro sintoma neurológico passado ou presente (*neurite óptica desmielinizante isolada – NODI*) ou pode se apresentar no curso ou como parte do quadro clínico de uma doença desmielinizante mais difusa do sistema nervoso central (SNC) como a esclerose múltipla (EM), a neuromielite óptica (NMO) ou a encefalomielite aguda disseminada (ADEM) (PAU *et al.*, 2011).

Os pacientes com NODI apresentam risco aumentado de desenvolvimento de EM ou de NMO. O risco de conversão da NODI em EM aumenta com o tempo e depende de fatores genéticos, do gênero, do segmento do nervo óptico acometido pela inflamação (se a neurite óptica é anterior ou se é retrobulbar) e da presença de anormalidades do líquido ceforraquidiano (LCR). No entanto, o fator preditivo mais importante em relação ao risco de transformação de NODI em EM é a presença de lesões desmielinizantes assintomáticas detectadas ao exame de imagem por ressonância magnética (IRM) do encéfalo, realizada à época da ocorrência da neurite óptica (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008a).

As lesões encefálicas vistas à IRM em portadores de NODI são assintomáticas e não causam anormalidades objetivas detectáveis ao exame neurológico convencional. É possível, no entanto, que alterações funcionais secundárias ao envolvimento destas áreas com sinal anormal à IRM do

encéfalo possam ser detectáveis por outros métodos de avaliação mais sensíveis que o exame clínico neurológico.

O *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* é um instrumento de grande sensibilidade na detecção de alterações funcionais que causam incapacidade neurológica em pacientes com EM (RUDICK *et al.*, 1996; FISCHER *et al.*, 1999a). O presente estudo avalia a frequência de anormalidades do *MSFC* em uma amostra de pacientes com NODI, portanto sem outras disfunções neurológicas clinicamente aparentes. A relevância do trabalho reside na possível demonstração de evidências de alterações neurológicas subclínicas nestes pacientes, justificando a investigação do uso dos escores do *MSFC* como fatores preditivos do risco de conversão da NODI em esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD).

1.1.1. Epidemiologia da neurite óptica desmielinizante

Como manifestação de processos inflamatórios de diferentes etiologias a prevalência e a incidência da neurite óptica são muito variáveis, dependendo da frequência das diversas condições causais ocorrendo em diferentes populações. Não há dados epidemiológicos referentes à população brasileira.

Em relação especificamente à NOD um estudo americano demonstrou taxa de prevalência da NOD de 115/100.000 habitantes, e de incidência anual de 5/100.000 habitantes (RODRIGUEZ *et al.*, 1995).

A NOD ocorre tipicamente em mulheres jovens, com média de idade entre 30 e 35 anos, embora possa ocorrer em crianças na primeira e segunda décadas de vida, e mais raramente em pacientes com idade superior a 50 anos. No estudo do *Optic Neuritis Study Group (ONSG)* compreendendo 448 portadores de NOD, a idade média de início da doença foi 31,8 anos, sendo 77% dos pacientes do sexo feminino (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991).

A predominância racial também varia de acordo com a etiologia das neurites ópticas. A NOD, ocorrendo isoladamente ou no curso da esclerose múltipla, predomina na raça branca (85% no estudo do *ONSG*), enquanto a neurite óptica como espectro da neuromielite óptica (NMOSD) é mais comum em pacientes não brancos e em orientais (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991; LANA-PEIXOTO, 2008).

1.1.2. Sintomas e Sinais

O quadro clínico da NOD é, na maioria dos pacientes, suficientemente típico para que seu diagnóstico seja suspeitado. O estudo do ONSG (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991), caracterizou as manifestações clínicas da NOD, enfatizando os seguintes sintomas e sinais:

Dor ocular e cefaléia - Mais de 90% dos pacientes com neurite óptica referem a desconforto ou dor ocular ou na região periocular precedendo por até uma semana o início da baixa visual (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). A dor, em geral, se exacerba com os movimentos do olho e tende a desaparecer assim que a diminuição da visão se instala. Cefaléia, de leve a moderada intensidade, é também relatada por alguns pacientes precedendo ou concomitante à diminuição da visão (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997).

Fenômenos visuais positivos – Cerca de 30% dos pacientes queixam de fopsias, como flashes de luz, pontos ou linhas luminosas ou percepção de “pequenas estrelas” que podem ser precipitadas por movimentos oculares (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991).

Alteração da acuidade visual – Diminuição da acuidade visual (AV) varia amplamente em diferentes pacientes. Em cerca de 10% dos casos de NOD a AV é normal; em 25% ela varia de 20/25 a 20/40; em cerca de 30% de 20/50 a 20/190. Apenas 20% dos pacientes apresentam acuidade visual entre 20/200 a 20/800, enquanto em menos de 10% ela é de conta-dedos (CD) a movimentos de mão (MM). Acuidade visual de percepção luminosa (PL) ou ausência de percepção luminosa (NPL) ocorre em 5% dos pacientes (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Perda de visão mais grave ocorre em portadores de NOR, principalmente quando a NOR é manifestação do espectro da NMO.

Alterações da visão cromática – Alteração da percepção das cores detectáveis por testes específicos como as Lâminas Pseudoisocromáticas de Ishihara e o Teste de Farnsworth-Munsell 100-hue ocorre entre 89% a 93% dos casos de NOD (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Os defeitos no eixo azul-amarelo tendem a ser mais comuns na fase aguda, enquanto há

predominância dos defeitos do eixo verde-vermelho nas fases crônicas (BECK *et al.*, 1994).

Alterações da sensibilidade ao contraste – Diminuição da sensibilidade ao contraste ocorre em 98% dos pacientes em NOD (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991).

Perda de campo visual - Embora os escotomas centrais tenham sido considerados como típicos da neurite óptica, defeitos campimétricos de vários tipos são observados. Cerca de metade dos pacientes apresenta defeitos difusos, com discreta a grave perda de sensibilidade, enquanto a outra metade apresenta uma grande variedade de defeitos localizados (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Anormalidades campimétricas são observadas em 69% dos olhos contralaterais assintomáticos (KELTNER *et al.*, 1999; FANG *et al.*, 1999).

Sintoma de Uhthoff – Episódios transitórios de embaçamento visual ocorrem em 10% dos pacientes após neurite óptica quando são expostos a aumento da temperatura corporal secundário a exercícios físicos, calor, febre, ou mesmo após fartas refeições ou uso de cigarros. Mais provavelmente a diminuição da visão se deve a diminuição da velocidade de condução na fibra nervosa desmielinizada.

Achados oftalmoscópicos – Em relação ao local de inflamação no nervo óptico as neurites ópticas podem ser classificadas em *neurites ópticas anteriores* ou *papilites*, em que o processo inflamatório envolve a porção prelaminar do nervo óptico; e *neurites ópticas retrobulbares*, em que a inflamação acomete o nervo óptico atrás do globo ocular, podendo então envolver os segmentos intraorbitário, intracanalicular e intracraniano do nervo óptico. Nas neurites ópticas anteriores o exame fundoscópico, na fase aguda da doença, demonstra edema do disco óptico, e a angiografia fluoresceínica mostra extravasamento do corante nos capilares do disco. Por outro lado o exame fundoscópico e a angiografia fluoresceínica na fase aguda da neurite óptica retrobulbar não demonstram anormalidades. Em fases crônicas, em ambos os tipos de neurite óptica, a fundoscopia revela palidez do disco, denotando perda axonal

irreversível. Dois terços dos casos de neurite óptica desmielinizante são retrobulbares (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991).

Defeito pupilar aferente relativo – Embora o defeito pupilar aferente relativo (DPAR) possa ser frequentemente observado nas neurites ópticas, ele é inespecífico, denotando apenas assimetria do envolvimento das vias ópticas anteriores, independentemente de sua etiologia (BECK *et al.*, 1994).

1.1.3. Imagem por ressonância magnética na neurite óptica desmielinizante isolada

O exame de IRM do encéfalo é de grande importância para a avaliação prognóstica da NODI e para o estabelecimento do diagnóstico de outras condições neurológicas em que há envolvimento do nervo óptico (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008a). Anormalidades do sinal à IRM são observadas em 84% dos nervos ópticos afetados pela NOD e em 20% a 32% dos olhos contralaterais assintomáticos. Nestes casos, lesões cerebrais assintomáticas são encontradas em 76% dos pacientes, enquanto lesões na medula espinal em 42% (SWANTON *et al.*, 2006).

1.1.4. A relação neurite óptica – esclerose múltipla

A NOD e a EM guardam relação muito próxima. Embora a NOD possa ser o único episódio clínico desmielinizante, freqüentemente ela é o primeiro de uma série de outros eventos desmielinizantes e recorrentes no SNC que caracterizam mais comumente a evolução da EM. Por outro lado, a maioria dos pacientes cuja EM tem início com outra disfunção neurológica, apresentará neurite óptica durante o curso de sua doença (BECK *et al.*, 1994; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008b; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991; KELTNER *et al.*, 1993; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008a; BECK *et al.*, 2008; VOLPE, 2008).

Estudos de autópsia demonstram anormalidades estruturais nos nervos ópticos em quase a totalidade dos pacientes com esclerose múltipla. Igualmente testes funcionais da visão e testes eletrofisiológicos demonstram que portadores de EM, sem história de neurite óptica, freqüentemente apresentam disfunção visual subclínica (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991).

Estudo da história natural da EM no Brasil demonstrou que a neurite óptica foi o sintoma inicial da doença em 22% dos portadores da doença, e que 56% dos pacientes com EM apresentaram neurite óptica no curso de sua doença (LANA-PEIXOTO, 1991).

A questão da conversão da NODI em EM tem sido profundamente estudada na busca de fatores preditivos que possam justificar a introdução de medidas profiláticas. O ONSG através do *Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)* estudou o risco cumulativo de conversão de uma coorte ao longo de mais de 15 anos (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008b).

Os estudos do *ONTT* demonstraram que no período inicial de até 2 anos após a NODI, 14% dos pacientes desenvolveram EMCD. Após 5 anos da NODI, 30% dos pacientes já haviam desenvolvido EMCD. Após 10 anos, o risco aumentou para 38%; e após 15 anos a probabilidade acumulada de desenvolvimento de EM foi de 50%, sendo 25% nos casos em que a IRM inicial era normal, e 78% quando havia três ou mais lesões à IRM encefálica inicial. Portanto, a presença de lesões cerebrais à IRM é o fator preditivo mais importante para o desenvolvimento de EM em todo o tempo (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2003; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008b).

1.1.5. A neurite óptica recorrente e a neurite óptica bilateral simultânea

Neurites ópticas recorrentes (NOR) ou inicialmente bilaterais podem sugerir a possibilidade diagnóstica de NMOSD. A NMO é uma doença imunomediada relacionada à aquaporina-4 (anti-AQP4), uma proteína situada nos processos astrocitários na barreira hêmato-neural, abundante nos nervos ópticos, e considerada como o principal canal de transporte de água no sistema nervoso central (WINGERCHUK *et al.*, 2007).

1.2. O *Multiple Sclerosis Functional Composite*

O *MSFC* foi desenvolvido pela *National Multiple Sclerosis Society (NMSS)*, nos Estados Unidos em 1994, como uma nova escala de avaliação da incapacidade de pacientes com EM. Desde então este instrumento tem sido utilizado de maneira crescente por investigadores e em centros de tratamentos de pacientes com a doença (RUDICK *et al.*, 1996; FISCHER *et al.*, 1999a).

- **Impacto do *MSFC* na neurite óptica desmielinizante e na avaliação da incapacidade caudada pela esclerose múltipla**

O comprometimento neurológico e a incapacidade funcional de pacientes com EM podem ser avaliados através de várias escalas. O desfecho primário freqüentemente usado em ensaios clínicos de eficácia de medicamentos é avaliado pelo *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* (KURTZKE, 1983).

A medição das manifestações clínicas da EM é difícil por causa da natureza flutuante e da diversidade de seus sintomas. Além disto a disponibilidade de fármacos com eficácia terapêutica demonstrada na modificação do curso clínico inicial da EM tornou eticamente inaceitável o emprego de grupos placebo em ensaios clínicos, exigindo o desenvolvimento de medidas mais precisas e sensíveis para avaliar os resultados de ensaios clínicos (HAASE *et al.*, 2004).

Várias observações anteriores sugerem, que o *MSFC* pode ser mais sensível a alterações neurológicas que o *EDSS* (CUTTER *et al.*, 1999; FISCHER *et al.*, 1999a), tornando um instrumento mais adequado para avaliação da incapacidade de pacientes com EM.

O *EDSS* é o instrumento mais amplamente utilizado para avaliação da incapacidade neurológica na prática diária e em ensaios clínicos da EM apesar de suas diversas inadequações metodológicas. A escala *EDSS* sofre grande influência da capacidade de deambulação nos escores intermediários, tornando-se pouco sensível às alterações de outras funções neurológicas como dos membros superiores e as funções cognitivas (KURTZKE, 1983).

O *MSFC* foi desenvolvido a partir da identificação de bancos de dados longitudinais nos ensaios clínicos controlados já realizados com drogas para a EM; na análise dos dados referentes aos grupos que utilizaram placebo, para refletir a história natural da doença como também na análise das variáveis que

apareceram em pelo menos dois conjuntos diferentes de dados (CUTTER *et al.*, 1999; HAASE *et al.*, 2004).

No entanto, há limitações práticas em algumas situações que requerem que os investigadores selecionem apenas uma única dimensão clínica para avaliação. O *Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)* de 3 segundos foi escolhido porque é mais fácil do que o *PASAT* de 2 segundos, devido à sua taxa de apresentação mais lenta e, portanto, pode ser aplicável em populações distintas (RUDICK *et al.*, 1996; RUDICK *et al.*, 1997).

Recentes estudos demonstram que uma das características do *MSFC* é quantificar o comprometimento neurológico relativo, combinando os resultados dos três testes *Caminhada Cronometrada 25 Pés* ou *Timed 25-Foot Walk (T25-FW)*, *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos* ou *Nine Hole Peg Test (9-HPT)* e *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada* ou *Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)* que avaliam as funções motoras dos membros superiores e inferiores, assim como a função cognitiva (FISCHER *et al.*, 1999a; RUDICK *et al.*, 2002; MARRIE *et al.*, 2007; HAASE *et al.*, 2004; TILBERY *et al.*, 2005).

O *MSFC* preenche grande parte das recomendações da *National Multiple Sclerosis Society (NMSS) - Task Force on Clinical Disability Measures (TF)* (RUDICK *et al.*, 1997) quanto às propriedades desejáveis de uma escala de avaliação neurológica na EM incluindo sua multidimensão para abranger o exame da marcha e funções dos membros inferiores, função dos membros superiores, função cognitiva e função visual. Além disto, a escala deve ser simples, evitar redundâncias, e ser psicometricamente adequada, considerando validade de construto, precisão, praticidade, aceitabilidade pelo paciente e ter bom custo-benefício; deve ter medidas intevalares, ser sensível às mudanças que ocorrem à medida que a doença progride, ser capaz de demonstrar a eficácia terapêutica e ainda refletir mudanças clinicamente significativas (RUDICK *et al.*, 1997; HAASE *et al.*, 2004).

Uma das características da *MSFC* é quantificar, abrangendo de maneira multidimensional, o comprometimento neurológico relativo combinando os resultados dos três testes (*T25-FW*, *9-HPT* e *PASAT*), que são expressos em unidades diferentes (segundos e números de acertos) em um escore único e final chamado *Z-score*. O *Z-score* indica de maneira quantitativa (unidades ou

desvios-padrão) o desvio em relação aos valores obtidos na avaliação de uma população utilizada como padrão (TILBERY *et al.*, 2005).

Os três testes componentes do *MSFC* são a *Caminhada Cronometrada de 25 Pés (T25-FW)*, *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9-HPT)* e *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (PASAT)*.

1.2.1. Caminhada Cronometrada de 25 Pés (Timed 25-Foot Walk)

O *T25-FW* ou a *Caminhada Cronometrada de 25 pés (7,62 metros)*, o primeiro componente do *MSFC*, é uma medida quantitativa do funcionamento dos membros inferiores (LIMA *et al.*, 2008). O indivíduo é dirigido para uma faixa pintada em piso antiderrapante e instruído para andar o mais rapidamente possível de forma segura. A tarefa é imediatamente repetida quando o indivíduo caminha a mesma distância de volta ao ponto de início da caminhada (FISCHER *et al.*, 1999).

Tempo da tarefa

São realizadas duas tentativas de caminhada cronometrada. O teste pode ser interrompida caso o paciente não consiga realizar a caminhada em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos (FISCHER *et al.*, 1999).

1.2.2. Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (Nine Hole Peg Test)

O *9-HPT* ou *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos* é um mensurador de medida quantitativa da destreza dos membros superiores (mãos e braços). Sua aplicação em pacientes portadores de EM foi descrita pela primeira vez por Goodkin, Hertsgaard e Seminary (1988) e seu uso tem aumentado consideravelmente para fins de avaliação e prática clínica (GOODKIN *et al.*, 1988; LIMA *et al.*, 2008).

O equipamento é um estojo confeccionado de madeira e consiste de um espaço para guardar os pinos de madeira e de uma plataforma com os buracos (FISCHER *et al.*, 1999).

A mão utilizada com maior frequência para a escrita é considerada como a mão dominante. A tarefa realizada irá avaliar a função da mão-dominante e

da mão não dominante ao encaixar os nove pinos nos buracos apropriados o mais rapidamente possível (FISCHER *et al.*,1999) .

Tempo da tarefa

São realizadas duas tentativas com cada membro superior. O tempo para a medição da tarefa é cronometrado, pode ser realizado no máximo de cinco minutos ou 300 segundos para cada tarefa. A tarefa pode ser interrompida caso o paciente não consiga realizar a tarefa em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos. A tarefa será cancelada caso o individuo não consiga realizar a tarefa em cinco minutos (FISCHER *et al.*,1999).

1.2.3 Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (*Paced Auditory Serial Addition Task*)

O *PASAT*, marcador prático e sensível do comprometimento cognitivo, mede aspectos do funcionamento relacionados à velocidade de processamento, vigilância e memória de trabalho (LEZAK, 1995; SPRREEN *et al.*, 1998; LIMA *et al.*, 2008). Inicialmente desenvolvido pela Gronwall, em 1977, para monitorizar a recuperação de pacientes que tinham sofrido traumatismo crânio-encefálico. O *PASAT* foi adaptado para uso em pacientes com EM por Rao e colegas em 1989, e desde então o teste tem sido amplamente utilizado em estudos durante a última década (RAO *et al.*, 1989).

O *PASAT* é apresentado em fita cassete ou disco compacto (CD áudio) para controlar a taxa de apresentação do estímulo. Números individuais são apresentados a cada 3 segundos (ou a cada 2 segundos - 2 opcional *PASAT*) e o paciente deve adicionar cada novo dígito ao que foi anteriormente apresentado a ele. O resultado do teste é o número de somas corretas dadas em cada tentativa. Para minimizar a familiaridade com itens de estímulo em ensaios clínicos e outros estudos em série, duas formas alternativas foram desenvolvidas. No *PASAT* quanto maior o escore, melhor o desempenho da pessoa avaliada. O *PASAT* deve ser última medida da *MSFC* que é administrado em cada visita dos pacientes (FISCHER *et al.*,1999).

O individuo é considerado incapaz de realizar o teste quando não consegue responder duas respostas corretas consecutivas durante a soma dos numeros apresentados (FISCHER *et al.*,1999).

O presente trabalho visa, portanto, através da multidimensionalidade do *MSFC*, identificar evidências de disfunção neurológica assintomática em portadores de NODI, comparando os escores obtidos com os valores normativos. A identificação destas alterações funcionais subclínicas pode indicar a presença de envolvimento de outras áreas do SNC sugerindo, portanto, disseminação espacial do processo desmielinizante.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O *Multiple Sclerosis Functional Composite*

Em 1997, a *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS) nos EUA, publicou, sob a orientação de Rudick e colaboradores o primeiro estudo utilizando o *MSFC* como medida da incapacidade de portadores de EM. Os autores demonstraram que o *MSFC* ele reflete com mais fidelidade as várias dimensões da incapacidade causada pela doença, evita redundância nas medidas, utiliza instrumentos menos complexos, e demonstra as alterações com maior sensibilidade (RUDICK *et al.*, 1996; RUDICK *et al.*, 1997).

2.2. O *Multiple Sclerosis Functional Composite* na esclerose múltipla

CUTTER *et al.*, em 1999 enfatizaram que o *MSFC* é uma medida padrão de êxito, que poderia ser usada em ensaios clínicos na EM. Os autores ressaltam que o *MSFC* foi criado a partir das recomendações quanto às características desejáveis de uma medida de incapacidade na EM, abrangendo diferentes dimensões funcionais, demonstrando características psicométricas aperfeiçoadas em relação a medidas tradicionais e maior sensibilidade para detecção de benefícios terapêuticos de novos fármacos modificadores da doença.

FISCHER *et al.* (1999b), discutiram a aplicabilidade dos resultados das medidas quantitativas funcionais, tais como o *MSFC*, na base de dados da EM. Os autores apontaram as vantagens de incluir o *MSFC* no banco de dados internacional da EM. A primeira vantagem seria capturar três importantes funções clínicas acometidas pela doença (a cognição e as funções motoras dos membros superiores e dos membros inferiores).

Em outro estudo FISCHER *et al.* (1999a), demonstram o *MSFC* como uma medida prática e de baixo custo, podendo ser administrada por examinadores treinados, e não apenas por médicos. Uma vantagem adicional do *MSFC* é sua flexibilidade. Os dados são coletados para cada componente de medida. Conseqüentemente o *Z-score* pode ser calculado em qualquer população de referência para fins de comparação como também podem ser analisados estatisticamente em uma variedade de formas. Não é um instrumento estático, sua modularidade permite que novas medidas de dimensões clínicas atualizadas possam ser adicionadas ou mesmo haja

substituição por novas medidas de função da perna, braço ou da cognição, desde que a clínica e as vantagens psicométricas das novas medidas tenham sido demonstradas empiricamente. Talvez a maior desvantagem do *MSFC* é que ele não é familiar aos investigadores clínicos. Os autores comentam que alterações do *MSFC* podem preceder alterações detectáveis pelo *EDSS*, já que são medidas ordinais e não intervalares e que as áreas avaliadas pelo *EDSS* enfatizam predominantemente aspectos relacionados à incapacidade física, ignorando o funcionamento cognitivo (FISCHER *et al.*, 1999a). Os autores concluem que o *MSFC* se coloca como uma medida promissora na avaliação dos resultados clínicos (FISCHER *et al.*, 1999a; FISCHER *et al.*, 1999b) .

COHEN *et al.* (2000), confirmaram a praticabilidade e a confiabilidade da medida do *MSFC* em um grupo de pacientes com EM secundária progressiva.

MILLER *et al.* (2000) conduziram um estudo de 300 pacientes com EM, correlacionando a incapacidade medida pelo *MSFC* e pelo *EDSS* com medidas através de questionários de auto-resposta, como o questionário de qualidade de vida, *36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* e o *Sickness Impact Profile (SIP)*. As pontuações do *MSFC* e do *EDSS* foram correlacionadas significativamente com as medidas do *SIP* e do *SF-36* ($p < 0,001$). As correlações entre as pontuações observadas indicam que os escores do *MSFC* são clinicamente relevantes.

KALKERS *et al.* (2001), aplicaram o *MSFC* em 134 pacientes com EM para estudar a validade concorrente usando a IRM como um marcador de doença biológica. Os resultados foram comparados com correlações entre o *EDSS* e medidas de IRM cerebral. A IRM consistiu de imagens em T1 e T2 (hipointensas e hiperintensas) e foram quantificadas. Os autores demonstraram a validade do *MSFC* como um marcador biológico e que ele e correlaciona significativamente com a IRM, principalmente em relação à avaliação cognitiva e às funções dos membros superiores, as quais não são bem avaliadas pelo *EDSS*.

Em um estudo posterior, KALKERS *et al.* (2001), avaliaram a relação entre a medida do volume cerebral, marcador geral de danos teciduais e de perda axonal, com o *MSFC*. O estudo demonstrou que as medições do volume cerebral se correlacionam com a deficiência avaliada pelo *MSFC*. Embora já haja acentuada desmielinização nas fases iniciais da EM a redução do volume cerebral ocorre, em geral, nas fases avançadas, quando os escores do *MSFC*

se correlacionam com o grau de perda tecidual cerebral, demonstrada como atrofia pela IRM.

RUDICK *et al.* (2001), avaliaram o valor preditivo do *MSFC* na progressão da doença dos pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR). Em relação a possibilidade do *MSFC* prever o nível de deficiência e a extensão nos pacientes com EM neste estudo longitudinal, os autores realizaram um acompanhamento de pacientes com EM em uso de medicação para determinar os valores preditivos dos escores do *MSFC* submetidos a uma avaliação clínica e por IRM. Concluíram que o valor preditivo é independente do tratamento utilizado e que as pontuações do *MSFC* podem ser úteis para atribuir prognósticos, assim como para monitorar os estágios iniciais da EM e os efeitos do tratamento medicamentoso.

COHEN *et al.* (2001) demonstraram a confiabilidade e a validade do *MSFC* como uma medida clínica multidimensional em pacientes com a forma secundária progressiva da EM.

HOOGERVORST *et al.* (2002) compararam as capacidades funcionais medidas pelo *EDSS* com as medidas pelo *MSFC*. Todos os 127 pacientes portadores de EM foram submetidos à avaliação das medidas do *EDSS* e do *MSFC*. Os resultados confirmam que o *MSFC* possui características mais favoráveis, sendo uma medida com abrangência multidimensional quando comparado ao *EDSS*. O estudo aponta o *MSFC* como medida preferida em ensaios clínicos devido a sensibilidade elevada nas medidas reais (*Z-score*) e ampla variedade na investigação da deficiência.

PATZOLD *et al.* (2002) examinaram a capacidade de resposta do *MSFC* em comparação ao *EDSS* durante o tratamento de surtos com metilprednisolona em pacientes com EM. Os autores concluíram que durante e após o tratamento de recidivas da EM, o *MSFC* é mais sensível que o *EDSS* na detecção de alterações nas funções neurológicas.

RUDICK *et al.*, (2002) relataram evidências de que o *MSFC* correlaciona moderadamente com o *EDSS*. Os autores demonstraram que o *MSFC* correlaciona melhor que o *EDSS* com as alterações da IRM. Além disto, o *MSFC* mostrou correlação significativa com os questionários de qualidade de vida (QV).

HAASE *et al.* (2004), validaram a versão brasileira do *MSFC*. Neste estudo o *MSFC* foi capaz de discriminar os portadores de EM dos indivíduos

componentes do grupo controle. Os níveis de correlação entre o escore do *MSFC* e as medidas tradicionais de déficit na EM foram elevados e significativos.

TILBERY *et al.* (2005), avaliaram o *MSFC* em indivíduos saudáveis com o intuito de padronizá-lo na população brasileira. Os resultados demonstraram que no *T25-FW* o escore dos homens é significativamente maior que o das mulheres. Os resultados do teste *9-HPT* demonstraram valores significativamente melhores nas mulheres comparadas com os homens, e um decréscimo no desempenho com o aumento da faixa etária. Com relação ao *PASAT*, não foram observadas diferenças significativas no teste de 3 segundos, porém no teste de 2 segundos houve melhor desempenho dos indivíduos de sexo masculino e naqueles com maior escolaridade.

WENDER (2007) estudou uma medida sensível de avaliação do sistema visual já que a medida quantitativa do *MSFC* não inclui esse sistema funcional. O objetivo foi avaliar se o exame de sensibilidade ao contraste pelo método *Pelli-Robson* teria valor significativo na prática clínica. O estudo demonstrou que a capacidade de discriminação de contraste está significativamente diminuída no grupo de doentes com EM quando comparado ao grupo controle. O teste de *Pelli-Robson* foi um procedimento mais sensível na detecção de distúrbios visuais comparado às medidas da acuidade visual de Snellen. Os autores concluíram que o teste de *Pelli-Robson* é um complemento valioso que poderia ser adicionado à tríade dos exames componentes do *MSFC* para melhor avaliação do estado clínico dos pacientes com EM.

O impacto do uso de diferentes populações como referência sobre a pontuação final do *MSFC* foi estudado por FOX *et al.* (2007). As populações incluídas neste estudo foram seguidas prospectivamente com avaliações anuais do *MSFC*. Os resultados sugerem que estudos longitudinais que empregam o *Z-score* deveria utilizar uma população de referência com pacientes semelhantes, que podem ser mais facilmente obtidos por meio das medidas de linha de base da população em estudo. Estes resultados têm implicações importantes para tamanho da amostra e para estimativas de estudos longitudinais e ensaios clínicos terapêuticos.

Em um estudo longitudinal FISNIKU *et al.* (2008), avaliaram as relações longitudinais entre as lesões de IRM e o curso clínico em portadores de síndrome clínica isolada (SCI), durante um período de 20 anos. Foram

acompanhados 107 pacientes com SCI, 63% foram diagnosticados como EMCD, 58% como EM recorrente-remittente, enquanto 42% desenvolveram a forma secundária progressiva da EM, quando a primeira IRM estava normal. O volume lesional em T2 foi correlacionado ao *MSFC* e ao *EDSS* ao longo dos 20 anos ($p < 0,001$). Nos pacientes que desenvolveram EM houve uma correlação mais evidente entre a alteração no volume lesional e as alterações no *EDSS*, nos primeiros cinco anos ($p < 0,001$). Houve também diferença significativa em relação ao crescimento da carga lesional ao longo dos 20 anos. Os autores concluíram que as lesões à IRM evoluem de acordo com a história natural da doença, e que os achados da IRM inicial ao momento da SCI, são sinais preditivos para o desenvolvimento EMCD.

BROCHET *et al.* (2008) estudaram a incorporação do *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* como uma medida da função cognitiva para o *MSFC*, em um grupo de pacientes com EMRR acompanhados ao longo de cinco anos. Os autores propuseram incluir o *SDMT* ao *MSFC*, não em substituição ao *PASAT*, mas como um teste adicional complementar na avaliação da EM e de outras doenças.

Por outro lado, DRAKE *et al.* (2010) sugeriram que o *SDMT* é uma medida cognitiva com sensibilidade igual ou melhor que a do *PASAT*, e que sua inclusão em substituição ao *PASAT* melhoraria a validade e a confiabilidade do *MSFC*. A mudança do componente cognitivo não compromete a validade e a confiabilidade do *MSFC*. Nesse estudo o *SDMT* provou ser ligeiramente mais sensível e discriminatório que o *PASAT*.

POLMAN *et al.* (2010) comentaram que o *MSFC* tem excelente confiabilidade teste-reteste. A validade do construto foi apoiada por diferenças esperadas dos escores obtidos em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) ou esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), comparados com os escores obtidos em pacientes com EMRR. A validade concorrente foi demonstrada por correlações significativas com o *EDSS*, o *SIP* e o *SF-36*, principalmente em relação aos componentes físicos das últimas duas escalas. Além disto, os escores do *MSFC* também se correlacionam com as alterações encontradas na IRM. As limitações do *MSFC* incluem as dificuldades práticas na aplicação do *PASAT*, e em menor grau com o *9-HPT*, variações nas populações usadas como referência para calcular o *Z-score* e a falta de se estabelecer uma definição do que é uma alteração significativa. Os

autores comentam que futuros objetivos são a inclusão de um teste de medida visual, como o teste de sensibilidade ao contraste, a substituição do *PASAT* por um teste cognitivo que tenha melhores características, e por fim, o desenvolvimento de métodos que permitam compreender melhor a relevância clínicas das alterações encontradas no *MSFC*.

Em 2011, HONARMAND *et al.*, pesquisaram os fatores demográficos, neurológicos, neuropsicológicos e de personalidade associados com o desemprego em portadores de EM. Os autores procuraram determinar a utilidade do *MSFC* como uma medida de deficiência física e cognitiva dos fatores preditivos da situação de emprego. Em uma amostra de 106 pacientes com EM (61,3% desempregados) foram usados testes neuropsicológicos (*BRBN*), escala de depressão (*HADS*) e inventário de personalidade. Quando comparado ao *EDSS* o escore do *MSFC* foi significativamente um valor preditivo no *status* de emprego. O *MSFC* e a escala de depressão conjuntamente representaram 49,8% da variância em situação de emprego. Em conclusão, os autores enfatizaram a utilidade do *MSFC* como uma medida preditiva de desemprego entre portadores de EM.

Por fim, em estudo recente, OTANEDA *et al.*(2012), revisaram o *MSFC* como uma medida de incapacidade clínica na EM. A *NMSS* constituiu uma força-tarefa - *TF* para reunir e analisar os dados existentes e explorar a utilidade das medidas originais de deficiência baseada na abordagem do *MSFC*. A *TF* procurou determinar a adequação da abordagem do *MSFC* nos ensaios clínicos primários. A conclusão foi que, apesar do grande número de estudos realizados, há ainda necessidade de uma medida significativa, precisa e sensível aos tratamentos para os ensaios clínicos para EM progressiva. A *TF* afirma a insatisfação generalizada com o *EDSS* e a necessidade de uma medida alternativa. Aponta, ainda, que há consenso geral que o *MSFC* tem características atraentes por estar baseado em testes quantitativos e comparativos do desempenho neurológico, e não em avaliações puramente clínicas.

2.3. O *Multiple Sclerosis Functional Composite* na neurite óptica – Relevância do estudo

O presente trabalho é o primeiro estudo que avalia a utilidade do *MSFC* em portadores de NODI.

Numerosas são as pesquisas que avaliam o *MSFC* na EM e abordam medidas clínicas correlacionadas à doença, mas a ocorrência concomitante de anormalidades de outros sistemas funcionais em portadores de NODI, detectáveis ao *MSFC*, ainda não foi estudada.

Esta tese, portanto, relata nossas observações sobre a utilidade do *MSFC* para a detecção de possíveis anormalidades funcionais subclínicas não relacionadas à visão em portadores de NODI.

Embora haja um grande número de publicações sobre o uso do *MSFC* como instrumento de avaliação de incapacidade em portadores de EM, não encontramos na literatura nenhum trabalho que avalia sua utilidade em pacientes com NODI.

O presente estudo, portanto, é o primeiro na literatura institucional que relata as observações do uso do *MSFC* como instrumento de detecção de possíveis anormalidades neurológicas subclínicas, em portadores da NODI.

Como o *MSFC* é uma medida prática, rápida, simples e de baixo custo, seu emprego para identificação de anormalidades neurológicas subclínicas, fora do sistema visual em pacientes com NODI, pode ter grande repercussão na avaliação do risco de conversão da NODI em EM e na instituição de medidas terapêuticas mais precoces que possam reduzir o risco de conversão e a morbidade da doença.

Objetivo

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo é avaliar a utilidade do *MSFC* para a detecção de possíveis anormalidades neurológicas funcionais subclínicas em portadores de NODI, sugestivas a disseminação espacial da doença desmielinizante.

Participantes e Métodos

4. PARTICIPANTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo descritivo e quantitativo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer nº ETIC 141 / 09 (APÊNDICE A). Todos os participantes deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B), antes da realização das avaliações.

4.2. Definição de neurite óptica desmielinizante isolada

O diagnóstico de NODI obedece os critérios de Perkin e Rose (1979) para neurite óptica e do *ONTT* para neurite óptica desmielinizante isolada (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991; BECK *et al.*, 1994).

4.3. Seleção de pacientes

Foram avaliados pacientes portadores de NODI examinados no Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM-MINAS), situado no Hospital São Geraldo - HSG (anexo do Hospital das Clínicas da UFMG- HC-UFMG), no período de outubro de 2010 a dezembro de 2012. O convite para participar do estudo seguiu o agendamento das consultas, de forma consecutiva, obedecendo-se os critérios de inclusão e exclusão.

Critério de inclusão:

Foram incluídos apenas os pacientes com NODI unilateral monofásica que apresentaram um único ataque em período igual ou maior que três meses, obedecendo os critérios de exclusão delineados abaixo. Participaram dos grupos pacientes que manifestaram disponibilidade, desejo e viabilidade de realização dos testes.

Critérios de exclusão:

1. Presença de história ou de evidências objetivas de anormalidades ou doenças neurológicas.
2. Presença de história ou de evidências objetivas de doenças oftalmológicas, além de NOD e/ou de erro refracional.

3. Presença de história ou evidências objetivas de doenças sistêmicas que possam ter mais manifestações neurológicas e/ou visuais.
4. Pacientes com NODI unilateral ou bilateral recorrente (o termo “recorrente” foi definido como a presença de mais que um ataque em intervalo maior que 30 dias envolvendo qualquer um dos nervos ópticos).
5. Acuidade visual corrigida menor que 20/50 no olho afetado ou presença de alterações detectadas ao exame de campo visual por confrontação.
6. Pacientes com diagnóstico de NODI não voltaram ao ambulatório para seguimento de sua doença.

4.4. Grupo controle

O Grupo Controle foi composto por indivíduos voluntários e saudáveis, sem qualquer sintoma visual ou história de doença ocular ou sistêmica, eventualmente portadores e de algum erro refracional, corrigido adequadamente por lentes. Foram excluídos os indivíduos com AV corrigida igual ou menor que 20/30. Foram recrutados para o Grupo Controle os acompanhantes dos pacientes, acadêmicos do curso de medicina da Faculdade de Medicina da UFMG e funcionários do HSG e do HC-UFMG. Os participantes do grupo controle foram pareados segundo o gênero, idade e nível de escolaridade, com os grupos de portadores de NODI, obedecendo os critérios de exclusão.

4.5. Métodos

Para a realização do estudo foi elaborada uma folha individual de dados e resultados (APÊNDICE D) contendo: dados de identificação (nome do participante, número do cadastro no Serviço, número do cadastro na pesquisa, tipo de participante, endereço; dados clínico-epidemiológicos: gênero, idade, raça branca e não-branca; pacientes com NODI; idade do paciente ao primeiro sintoma / sinal em anos; tempo de evolução da doença; critérios de inclusão e exclusão (descritos anteriormente); critérios diagnósticos de NODI (como descrito anteriormente); características clínicas da NODI (ocorrência de dor ocular, lateralidade, tipo de tratamento e tempo de início de NODI e os resultados dos exames neuro-oftalmológicos).

4.5.1. Avaliações oftalmológica e neuro-oftalmológica

A avaliação oftalmológica e neuro-oftalmológica do grupo de pacientes foi realizada pela equipe de Neuro-Oftalmologia do HSG da UFMG, após Consentimento Informado dos pacientes e orientação dos profissionais responsáveis. Os seguintes exames oftalmológicos e neuro-oftalmológicos foram realizados: medida da acuidade visual corrigida com optótipos de *Snellen*; exame de campo visual por confrontação; biomicroscopia do segmento anterior do olho; medida da pressão intraocular com tonômetro de aplanção de *Goldmann*, modelo *Haag-Streit* e oftalmoscopia binocular indireta sob midríase.

4.5.2. Nível de escolaridade

A classificação segundo os anos de estudo foi obtida em função da série e do grau que a pessoa estava freqüentando ou haviam freqüentado, considerando a última série concluída com aprovação ou reprovação. A correspondência foi feita de forma que cada série concluída correspondeu a 1 ano de estudo. A contagem dos anos de estudo teve início em 1 ano, a partir da 1ª série concluída de curso de 1º grau ou elementar; em 5 anos de estudo, a partir da 1ª série concluída de curso de médio 1º ciclo; em 9 anos de estudo, a partir da 1º série concluída de curso de 2º grau ou de médio 2º ciclo; em 12 anos de estudo, a partir da 1º série concluída de curso superior (IBGE, 2013).

Foram registrados na folha individual de dados e resultados os indivíduos que não declararam a série e o grau ou com informações incompletas que não permitissem a sua classificação (IBGE, 2013).

4.5.3. Aplicação do *Multiple Sclerosis Functional Composite*

Os seguintes procedimentos foram realizados no dia de aplicação do teste:

Inicialmente foi realizada a leitura e preenchimento do TCLE; o preenchimento da folha individual de dados e resultados e os dados demográficos. A seguir foram aplicados os componentes do *MSFC* seguindo a ordem: *Caminhada Cronometrada de 25 Pés (T25-FW)*, *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9-HPT)* e *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (PASAT)* (HAASE *et al.*, 2004).

4.6. Métodos de avaliação da escala - procedimentos de aplicação do *Multiple Sclerosis Functional Composite*

- ***Caminhada Cronometrada de 25 Pés - T25-FW***

Elaboração da tarefa

Para a realização da *Caminhada Cronometrada de 25 Pés* foi pintada uma faixa branca no pátio do CIEM-MINAS / UFMG, em local arborizado e longe do tráfego de pessoas, sobre chão de alvenaria, anti-derrapante, plano e sem inclinações. A faixa mede 7,62 metros de comprimento e 0,25 metros de largura, e possui marcações para o início e o fim do trajeto. A caminhada foi apenas realizada com condições meteorológicas favoráveis. O sujeito da pesquisa era orientado a utilizar sapatos confortáveis, não sendo permitido carregar nenhum objeto durante a prova. Um cronômetro é necessário para a medição do tempo, que é expresso em décimos de segundo. Qualquer circunstância que pudesse afetar o desempenho do teste pelo indivíduo foi registrada pelo examinador.

Procedimentos de aplicação

O cronômetro foi ajustado para 0:00. Os participantes foram instruídos da seguinte maneira: “Você deve ficar parado aí sobre o ponto de partida, com os dois pés alinhados. Eu vou contar até três e dizer ‘já!’. Quando eu falar ‘já!’, você sai caminhando como se estivesse com pressa de chegar até o final. Caminhe com pressa, o mais rápido possível, mas não corra! Evite o risco de cair”.

O cronômetro foi acionado quando o pé cruza a linha de partida e desligado quando o pé atravessa a linha de chegada. O examinador deve então registrar o tempo da tarefa na primeira tentativa. Para a segunda tentativa, o sujeito foi encaminhado para a linha de partida e as instruções são repetidas. O uso de muletas foi permitido, conforme a necessidade. A caminhada cronometrada foi realizada duas vezes, sendo computada a média dos dois escores.

O examinador anotou na Folha Individual de Dados e Resultados o uso de qualquer dispositivos de assistência para andar usado pelo indivíduo examinado.



Figura 1: Instrução da caminhada cronometrada 25 Pés



Figura 2: Realização da caminhada cronometrada 25 Pés

Cálculo da Caminhada Cronometrada de 25 Pés - T25-FW

O tempo das duas caminhadas foi cronometrado em segundos. O escore parcial no *T25-FW* foi calculado através da medida dos tempos em duas caminhadas.

- ***Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9-HPT)***

Elaboração da tarefa

O indivíduo foi acomodado à frente de uma mesa, com a plataforma do teste ao alcance das mãos do participante, a uma distância confortável, escolhida pelo mesmo. A plataforma-estojo é confeccionada em madeira e consiste de um espaço para guardar os pinos de madeira e de uma plataforma com os buracos.

O equipamento foi disposto horizontalmente em frente ao sujeito, de forma que o local onde os pinos são guardados sempre fica voltado para a mão que vai ser testada, com a fileira de buracos voltada para o lado da mão que não está sendo testada (FIGURA 3).

Procedimentos de aplicação

Com o cronômetro zerado os participantes foram instruídos pelo examinador da seguinte maneira: “Nós vamos medir agora a função das suas mãos e braços. Você usa preferencialmente a mão direita ou esquerda para escrever? Neste teste eu quero que você pegue todos os pinos, um por um, usando apenas a sua mão direita (ou esquerda). Você deve pegar os pinos e colocá-los um por um nos buracos apropriados. A ordem não importa. Após isto e sem fazer qualquer pausa, você deve remover os pinos um por um dos buracos e colocá-los de volta no estojo, onde estavam antes. Se um dos pinos cair na mesa, por favor pegue-o e continue trabalhando. Se um dos pinos cair no chão, continue trabalhando com outro, enquanto eu apanho o que caiu. Vamos ver o quão rápido você consegue colocar os pinos nos buracos e removê-los. Você está pronto? Então comece!”.

A mão utilizada com maior frequência para a escrita foi considerada como a mão dominante. Foram realizadas inicialmente dois ensaios com a mão dominante, seguidos de dois ensaios com a mão não-dominante. Também foram registrados o número de tentativas que o participante precisa para

realizar cada ensaio completo e eventuais razões de fracassos. Um cronômetro foi utilizado para a medição do tempo, expresso em décimos de segundos. O tempo máximo permitido por teste é 300 segundos (FISCHER *et al.*, 1999; HAASE *et al.*, 2004).

O examinador registrou o número de tentativas que o participante precisava para realizar cada ensaio completo. Foram também registradas as eventuais razões de fracasso. Somente foram considerados os tempos dos ensaios realizados de modo completo. Qualquer circunstância que pudesse ter afetado o desempenho do indivíduo no teste foi registrada pelo examinador.



Figura 3: Realização do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos

Cálculo do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9 – HPT)

O tempo foi cronometrado em segundos nas quatro tentativas realizadas; duas na mão-dominante e duas na mão não-dominante. O escore parcial no 9-HPT correspondem às médias das quatro tentativas, considerado os tempos dos ensaios realizados de modo completo.

- **Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada – PASAT**

Elaboração da tarefa

A versão brasileira do *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada* (*Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT*) foi realizada por gravação em sistema digital a partir da locução dos estímulos por uma cantora lírica (HAASE *et al.*, 2004). Os estímulos foram gravados em CD-aúdio com o intuito de evitar distorções nos intervalos entre os estímulos após utilização repetida, como soe ocorrer com fita magnética (HAASE *et al.*, 2004). Os estímulos foram ordenados conforme as recomendações da base internacional (FISCHER *et al.*, 1999) em duas versões com intervalos inter-estímulos de 2 e 3 segundos, respectivamente. A forma A e B do teste foram gravadas com 3 segundos e 2 segundos, sendo que cada uma delas contém 61 estímulos.

Procedimentos de aplicação

Tarefa foi apresentada em duas versões com intervalos entre os estímulos de 3 e de 2 segundos, respectivamente. Primeiro foi aplicada a versão de 3 segundos e depois a de 2 segundos. Somente os resultados da versão de 3 segundos foram utilizados no cálculo do escore total *MSFC*. Os estímulos são números de 1 a 9 apresentados em seqüência pseudo-aleatorizada. A tarefa do participante é adicionar os números dois a dois. Por exemplo, se a série de estímulos for “2, 7, 5, 8, 2 etc.”, então as respostas corretas serão “9, 12, 13, 10 etc.” Inicialmente é apresentada uma versão com 10 itens de prática. A apresentação dos itens de prática foi repetida até três vezes para garantir que o participante tenha compreendido a tarefa. Ocasionalmente, foi feita também uma demonstração por escrito com a série de algarismos para melhor compreensão da tarefa. A apresentação dos itens de prática servia também para que o participante determinasse o volume de som que lhe era mais agradável. As versões do teste consistiram de 60 itens cada.

Os participantes foram instruídos da seguinte maneira: “Neste CD-aúdio você vai ouvir uma série de números, que serão apresentados um por um a cada 3 segundos. Ouça os dois primeiros números, some-os e diga a resposta. Quando você ouvir o próximo número, o terceiro, some-o com aquele que você ouviu imediatamente antes, o segundo. Continue somando os números sempre

dois a dois. Lembre-se, eu não quero que me diga a soma total de todos os números, mas apenas sempre o resultado da soma dos dois últimos números apresentados. Por exemplo, se os dois primeiros números fossem '5' e '7' a resposta correta seria '12'. Se o próximo número fosse '3' então a resposta seria '10' e se o próximo número fosse '2' a resposta seria '5'. Esta é uma tarefa muito difícil. Não é esperado que você acerte todos os itens. Caso você se perder, não se preocupe, simplesmente escute os próximos dois números e some um com o outro. E assim por diante. Nós vamos começar com alguns itens de prática, para ver se você conseguiu compreender bem a tarefa. Lembre-se, caso você se perca, simplesmente preste atenção nos próximos números. Após iniciado o teste não é possível interrompê-lo”.



Figura 4: Realização do Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada

O *PASAT* só pode ser administrado uma vez e não foi permitida uma pausa entre as versões de 3 e de 2 segundos. Os escores corresponderam ao número de acertos em cada uma das versões. A administração do *PASAT* foi interrompida quando o participante dava como resposta a soma total, somava o item atual com o penúltimo ou não emitia qualquer resposta após a apresentação consecutiva de 5 números (FISCHER *et al.*, 1999; HAASE *et al.*, 2004).

Cálculo do Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada - PASAT

O cálculo do escore do *PASAT* correspondeu a 100% de acerto quando havia 60 respostas corretas das somas realizadas, de acordo com as instruções fornecidas (FISCHER *et al.*, 1999). O examinador computou somente o número total de repostas corretas (FISCHER *et al.*, 1999).

4.7. Cálculo do Z-score composto MSFC

O cálculo do escore composto foi realizado em duas operações, de acordo com as instruções fornecidas por FISCHER *et al.*, 1999. Em primeiro lugar, os escores brutos de cada subteste (*T25-FW*, *9-HPT* e *PASAT*) foram transformados em *Z-score*, com base nos dados normativos fornecidos pelo manual da base internacional (FISCHER *et al.*, 1999), utilizando a fórmula: $z = (\text{escore do paciente no teste} - \text{média da amostra original}) / \text{desvio padrão}$. Os resultados da base internacional de dados que serviu para a criação da *MSFC* (FISCHER *et al.*, 1999; HAASE *et al.*, 2004). Em segundo lugar, o escore composto do *MSFC* foi calculado utilizando a fórmula: $MSFC = \{(1/\text{média dos tempos das 4 tentativas no 9-HPT}) - 0.0439\} / 0.0101 - (\text{média dos tempos das duas tentativas na caminhada cronometrada} - 9.5353) / 11.4058 + (\text{Total de respostas corretas no PASAT 3 segundos} - 45.0311) / 12.0771\} / 3.0$.

FISCHER *et al.*, 1999b, recomendam alguns procedimentos para lidar com situações especiais, como, por exemplo, quando o paciente não é capaz de realizar alguns subtestes. No nosso estudo não houve necessidade de utilizar estas recomendações.

4.8. Análise estatística

4.8.1. Análise Descritiva

Todas as características em estudo estão descritas. Estes resultados foram obtidos utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas.

Foram consideradas estatisticamente significativas, as variáveis que apresentaram valor p inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

A análise estatística foi realizada nos softwares *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 12.0 (SPSS, Chicago, IL)*. A comparação entre os grupos e os resultados dos testes e as características demográficas e clínicas foram feitas a partir dos testes *T-Student's*, e *Mann-Whitney*. Todas as análises descritivas foram feitas através do mesmo programa. Foram utilizadas as médias das aplicações dos testes. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como diferença significativa em todas as análises estatísticas.

4.8.2. Análise univariada

Na análise univariada, as comparações das características quantitativas (*Z-scores MSFC, 9-HPT, T25-FW, PASAT 3seg*) com as características binárias foram realizadas por meio do teste *T-Student's* quando as suposições de normalidade e uniformidade foram satisfeitas, e *Mann-Whitney*, caso contrário. Testes de *Mann-Whitney* foram realizados a partir dos escores padronizados no *MSFC*, mostrando quando o grupo com NODI teve pior desempenho nos testes, bem como no *Z-score*.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. Seleção de pacientes

Foram selecionados 34 pacientes que preencheram os critérios de inclusão entre os 163 portadores de NOD recrutados para participar do estudo. Foram excluídos 54 pacientes que converteram para EM durante o estudo; 54 pacientes que preencheram o diagnóstico de NMO definida; e 21 pacientes com NOR.

5.2. Período de seguimento

O período de seguimento dos pacientes após o início da NODI variou de quatro a 130 meses (média de 31,3 meses e mediana de 15 meses). Onze pacientes tiveram seguimento menor que oito meses, seis entre oito a 12 meses; quatro tiveram seguimento superior a um ano; oito superior a dois anos; cinco superior a cinco anos.

5.3. Características demográficas e clínicas

O grupo controle foi composto de 34 indivíduos sadios sendo 27 (79%) mulheres e sete (20%) homens. Neste grupo 16 (47%) indivíduos eram brancos e 18 (52%) não-brancos. No grupo de pacientes havia 28 (82%) mulheres e seis (17%) homens, sendo 15 pacientes (44%) brancos e 19 (55%) não-brancos. A idade dos controles variou de 22 a 59 anos (mediana: 31, média: 36,1 anos).

As características demográficas (gênero, cor, idade e nível de escolaridade) dos pacientes com NODI e dos indivíduos do grupo controle foram semelhantes ($p > 0,05$) (TABELA 1).

TABELA 1. Características demográficas e clínicas dos portadores de neurite óptica desmielinizante isolada e grupo controle

	NODI	Controles	p -valor
n(%)	34 (50)	34 (50)	-
Gênero			
Feminino (%)	28 (82)	27(79)	0,758 ¹
Masculino (%)	6 (17)	7 (20)	
Media idade (variância)	36,7 (20-62)	36 (22-59)	0,792 ²
Raça			
Branca (%)	15(44)	16(47)	0,970 ¹
Não-branca (%)	19(55)	18(52)	
Mediana de anos de escolarização (variância)	12	15	0,062 ²
Acuidade visual olho afetado n(%)			
20-20 a 20-25	30 (88,2)	31 (91,1)	-
20-30 a 20-59	4 (11,7)	3 (8,8)	-

1: Teste *chi-square* de Pearson; 2: Teste *T* de Student's

Dos 34 pacientes com NODI, 11 (32,3%) apresentavam envolvimento do olho direito, enquanto 23 (67,6%) do olho esquerdo.

A AV dos pacientes com NODI e dos indivíduos do grupo controle é apresentada na (TABELA 1). Acuidade visual igual ou melhor que 20/25 foi encontrada em todos os olhos contralaterais aos afetados pela NODI e nos controles.

A análise da AV mostrou que não houve diferença estatística entre os portadores de NODI e os indivíduos do grupo controle ($p=0,314$).

5.4. Características da IRM do encéfalo

Foram realizados exames de IRM do encéfalo à época da instalação da NODI, em 25 (73,52%) pacientes. Em 11 (44%) pacientes a IRM foi normal. Em cinco (20%) pacientes a IRM de encéfalo demonstrou três ou mais lesões sugestivas de EM. Anormalidade de sinal no nervo óptico foi observada em nove (36%) pacientes.

5.5. O Multiple Sclerosis Functional Composite

5.5.1. Análise do Teste da Caminhada Cronometrada 25

Pés (T25-FW)

Pacientes com NODI apresentaram mais tempo para realização do Teste da Caminhada Cronometrada 25 Pés que indivíduos controles ($p=0,003$) (TABELA 2 e Figura 5).

TABELA 2. Teste da Caminhada Cronometrada 25 Pés em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

	NODI		Controles		p -valor
	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	
Tentativa 1	5,73 (1,38)	3,69 - 10,63	4,81 (0,8)	3,44 - 6,41	-
Tentativa 2	5,47 (1,09)	3,5 - 8,7	4,85 (0,84)	3,4 - 7,1	-
Média (segundos)	5,6 (1,09)	3,59 - 9,55	4,83 (0,78)	3,56 - 6,75	0,003[†]
Z-score	-0,34 (0,07)	-	-0,41 (0,10)	-	0,003[†]

Teste T de Student s; D.P.: desvio padrão; NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; *: Faixa de tempo*: Mínimo e máximo de tempo em segundos da tarefa; Z-score do T25-FW: Z-score da Caminhada Cronometrada 25 Pés

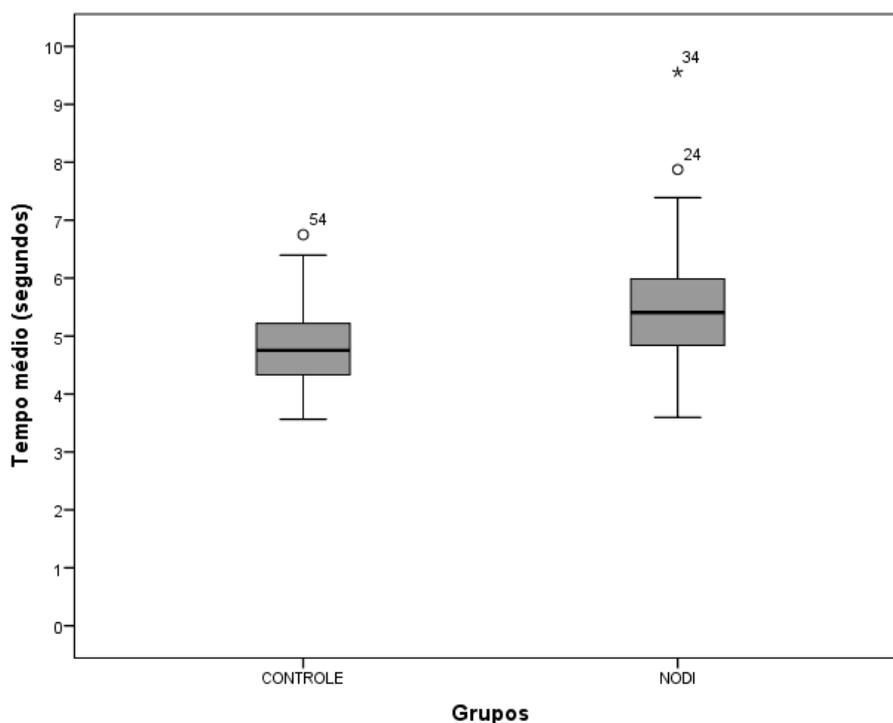


Figura 5: Box-plot de dados a partir da Caminhada Cronometrada-25 Pés em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

5.5.2. Análise do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9-HPT)

Pacientes com NODI apresentaram pior tempo para realização do teste da função das mãos e braços que indivíduos controles ($p=0,000$) (TABELA 3 e FIGURA 6).

TABELA 3. Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

	NODI		Controles		<i>p</i> -valor
	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	
Mão dominante					
Tentativa 1	22,05 (4,03)	16,9 - 36,2	18,44 (3,05)	11,3 - 26,8	-
Tentativa 2	19,78 (3,21)	15,3 - 31,6	16,62 (1,80)	11,7 - 19,9	-
Mão não-dominante					
Tentativa 1	22,47 (3,29)	17,5 - 34,0	19,79 (2,94)	13,1 - 25,3	-
Tentativa 2	20,68 (2,75)	16,0 - 30,8	18,73 (2,19)	14,4 - 24,4	-
Média (segundos)	21,24 (3,11)	16,9 - 33,2	18,4 (2,15)	12,6 - 24,0	0,000[†]
Z-score	0,40 (0,60)	-	1,11 (0,71)	-	0,000[†]

Teste *T* de Student *s*; D.P.: desvio padrão; NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; *: Faixa de tempo*: Mínimo e máximo de tempo em segundos da tarefa; Z-score do 9-HPT: Z-score do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos.

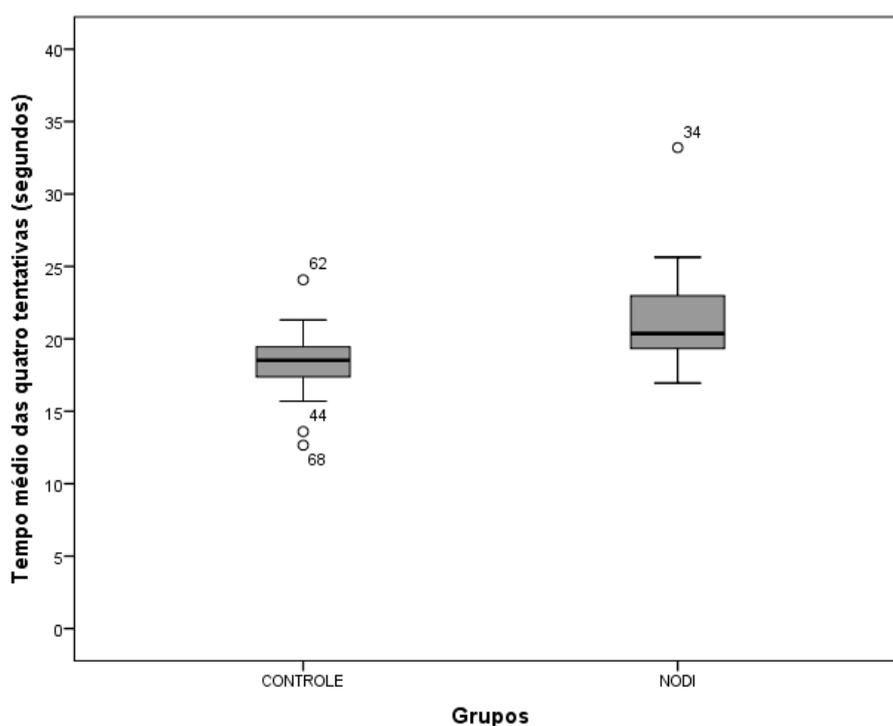


Figura 6: Box-plot de dados a partir do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

5.5.3. Análise do *Teste Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)*

Pacientes com NODI apresentaram menor número de respostas corretas na realização do PASAT que indivíduos controles. No entanto, a diferença não alcançou significância estatística ($p=0,135$) (TABELA 4 e FIGURA 7).

TABELA 4. *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada* em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

	NODI		Controles		<i>p</i> -valor
	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	Média (D.P.)	Faixa de tempo *	
Média (acertos)	39,2 (10,9)	16 - 59	40,6 (10,8)	23 - 59	0,135 ¹
Z-score	-0,41 (0,46)	-	-0,77 (1,05)	-	0,135 ¹

*Teste T de Student s. D.P.: desvio padrão; NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; *: Faixa de tempo*: Mínimo e máximo de tempo em segundos da tarefa; Z-score do PASAT: Z-score do Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada.*

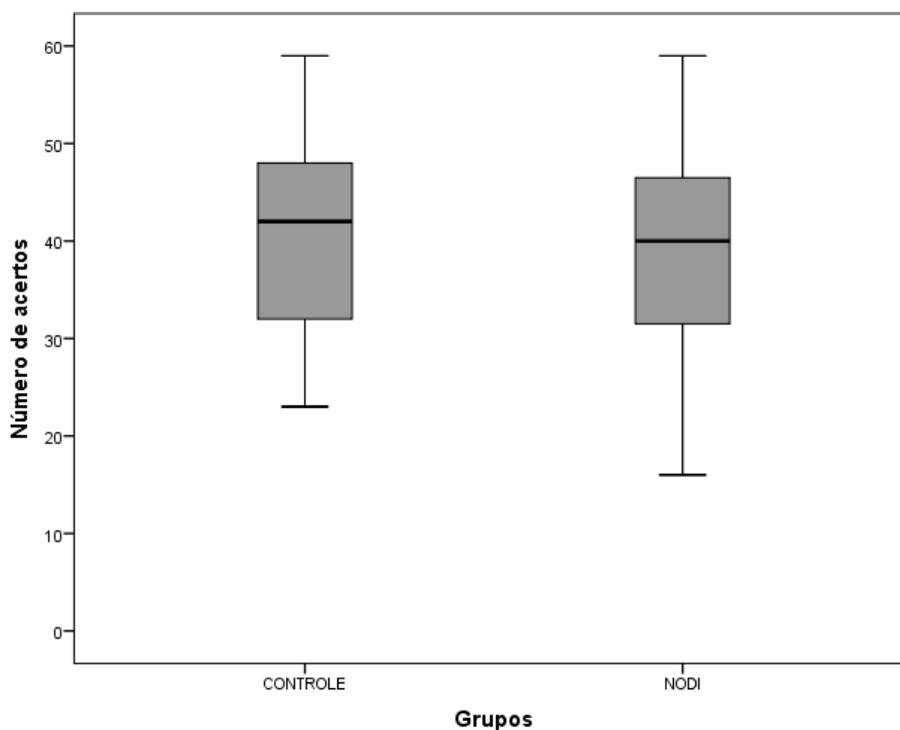


Figura 7: *Box-plot* de dados a partir do *Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada- 3seg* em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

5.5.4. Os Z-scores dos pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e dos controles

No Z-score entre pacientes com NODI e grupo controles houve alterações significativas ($p=0,001$) (TABELA 5 e FIGURA 8).

TABELA 5. Z-score do *Multiple Sclerosis Functional Composite* em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

	NODI Média (D.P.)	Controles Média (D.P.)	<i>p</i> -valor
Z-score do T25-FW	-0,34 (0,07)	-0,41 (0,10)	0,003¹
Z-score do 9-HPT	0,40 (0,60)	1,11 (0,71)	0,000¹
Z-score do PASAT	-0,77 (1,05)	-0,41 (0,46)	0,135 ¹
Z-score do composto do MSFC	-0,01 (0,46)	0,37 (0,46)	0,001¹

Teste T de Student s ; D.P.: desvio padrão; NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; Z-score do T25-FW: Z-score da Caminhada Cronometrada 25 Pés; Z-score do 9-HPT: Z-score do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos; Z-score do PASAT: Z-score do Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada; Z-score do composto do MSFC: Z-score do composto final do MSFC

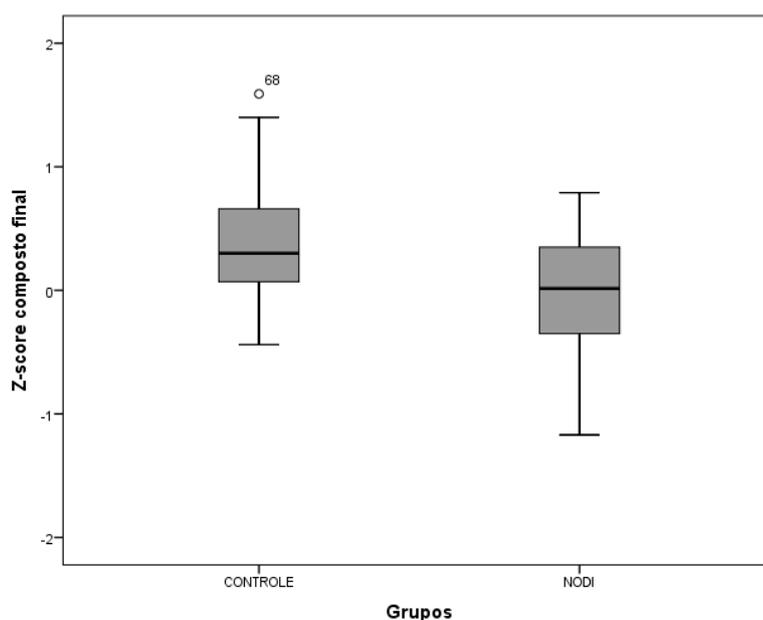


Figura 8: Box-plot de dados a partir do Z-score do composto do MSFC em pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e controles

Discussão

6. DISCUSSÃO

O MSFC é um instrumento composto por três medidas diferentes, criado com objetivo de corrigir as limitações dos métodos anteriores de avaliação funcional da incapacidade e para atender os critérios estabelecidos pelo *National Multiple Sclerosis Society (NMSS)*. O instrumento mostrou-se adequado aos objetivos propostos e satisfatoriamente sensível à alterações clínicas da EM ao longo do tempo (FISCHER *et al.*, 1999b).

Após sua validação para a língua portuguesa o MSFC foi objeto de dois estudos adicionais de normatização para a população adulta no Brasil (RODRIGUES, 2006; TILBERY *et al.*, 2005).

O presente estudo avalia as medidas do MSFC em portadores de NODI. Este é o primeiro estudo realizado com à finalidade de detectar, através do *MSFC*, anormalidades subclínicas em portadores de NODI que poderiam indicar a presença de lesões desmielinizantes em outras porções do SNC.

Déficits de atenção foi observados em pacientes com neurite óptica desmielinizantes isolada (FEINSTEIN *et al.*, 1992). Às alterações ocasionadas pela neurite óptica constituem junto aos distúrbios das funções dos braços, das pernas e das funções cognitivas as dimensões clínicas mais importantes da EM (FERRIS *et al.*, 1996), sendo uma das mais freqüentes causas de incapacidade na doença (McDONALD *et al.* 1992; MILLER *et al.* 2005).

Neste estudo recrutamos 34 portadores de NOD unilateral e não recorrente. Houve dificuldade no recrutamento devido a não localização de candidatos por mudança de endereço ou de número de telefone para contato. Outros pacientes com diagnóstico de NODI não voltaram ao ambulatório para seguimento de sua doença. Participaram dos grupos pacientes que manifestaram disponibilidade, desejo e viabilidade de realização dos testes.

Os resultados obtidos indicam que os procedimentos adotados para a aplicação das medidas do *MSFC* são aceitáveis e que estes testes são capazes de detectar anormalidades neurológicas funcionais subclínicas em portadores de NODI. Os *escores médios do Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos - 9HPT* e da *Caminhada Cronometrada 25 Pés* do grupo controle são semelhantes ao grupo controle de estudo anterior (HAASE *et al.*, 2004).

Neste presente estudo excluímos os casos de neurite óptica bilateral e de neurite óptica recorrente, uma vez que podem representar espectro de neuromielite óptica, caso haja presença sérica do anticorpo anti-AQP4. Outro

ponto importante no rigor metodológico deste estudo foi à exclusão de pacientes portadores de NODI com AV corrigida menor que 20/50 no ou presença de defeitos ao exame de campo visual por confrontação. Estas anormalidades visuais poderiam interferir no desempenho do teste da *Caminhada Cronometrada 25 Pés* e do *Teste dos 9 Pinos nos Buracos*.

Para efeito de avaliação rigorosa do *MSFC* como marcador da presença de anormalidades neurológicas subclínicas foi realizado ainda pareamento dos portadores de NODI com os controles em relação às variáveis de gênero, idade, nível de escolaridade e da AV no intuito de homogeneizar e correlacionar à amostra. Ainda para conferir maior rigor metodológico empregamos os mesmos procedimentos estratégicos utilizados por outros autores em trabalhos como *MSFC* no Brasil (HAASE *et al.*, 2004).

No grupo dos portadores de NODI, as características clínico-epidemiológicas foram correspondentes à história natural da doença, sendo sua maior parte composta por mulheres (82%) com idade próxima aos 40 anos (média de 36,7 anos) ao início da doença.

A escolaridade dos participantes, foi também um importante fator no desempenho dos pacientes em relação ao *PASAT*. A classificação segundo o número de anos de estudo formal foi obtida em função da série e do grau que a pessoa estava freqüentando ou havia freqüentado (IBGE, 2013). Nenhum dos participantes do estudo tinha menos que quatro anos de estudo formal. LIMA *et al.*, 2008 observaram que o desempenho no *PASAT* se relaciona diretamente com a escolaridade formal de nosso estudo. Os resultados do nosso estudo confirmam esta observação.

Os resultados do presente estudo indicam que os procedimentos adotados são aceitáveis e que foram capazes de discriminar portadores de NODI de um grupo de controle de indivíduos sadios. Além disto, nosso estudo caracteriza as disfunções neurológicas subclínicas assintomáticas detectadas através dos testes específicos pelo *MSFC* e as correlaciona com o grau de incapacidade funcional medido pelo EDSS.

O *MSFC* quantifica disfunções neurológicas comprometimento combinando os resultados do *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos - 9HPT* da *T25-FW* e do *PASAT*, expressos em unidades diferentes (segundos e números de acertos) transformando seus resultados individuais em um único escore final, chamado *Z-score*. O *Z-score* do *MSFC* indica o desvio do paciente

testado em relação a população utilizada como usada padrão. A base internacional de dados usada para a criação do *MSFC* serviu para a construção de uma base equivalente brasileira (FISCHER *et al.*, 1999b; HAASE *et al.*, 2004).

O *Z-score* do *MSFC* do grupo de pacientes com NODI foi significativamente diferente do obtido no grupo controle. Como o *PASAT* não sugeriu diferença das funções cognitivas entre pacientes com NODI e controles sadios, a diferença acentuada entre estes grupos demonstrada pelo *Z-score* do *MSFC* indica a importância individual das diferenças nas funções dos membros superiores e inferiores mostradas pelos testes do *9-HPT* e *T25-FW*. As diferenças marcantes dos escores dos testes *Caminhada Cronometrada 25 Pés* e *Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos* nos grupos de pacientes com NODI e de controles sadios sugerem que as alterações motoras e sensitivas são muito eloqüentes e precoces nas doenças desmielinizantes do SNC.

Por outro lado a observação de ausência de diferença significativa nos escores do *PASAT* entre o grupo de pacientes com NODI e grupo controle pode sugerir baixa sensibilidade do *PASAT* para a detecção de alterações discretas das funções cognitivas. É possível também que os portadores de NODI no grupo examinado não tivessem ainda desenvolvido alterações cognitivas em curto espaço de tempo desde a instalação do evento desmielinizante inicial (média de 30 meses). Alterações cognitivas são observadas em 43% a 70% dos pacientes em EM (CHIARAVALLOTTI *et al.*, 2008) tanto nas fases iniciais quanto tardias da doença. No entanto, a maior gravidade das anormalidades cognitivas é mais comumente encontrada em pacientes com a doença avançada (GUMARÃES *et al.*, 2012). Embora o *PASAT* avalie domínios cognitivos frequentemente acometidos pela EM como informação auditiva e velocidade de processamento, alguns autores tem sugerido sua substituição pelo *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* (DRAKE *et al.*, 2010). Outros sugerem a sua incorporação junto ao *PASAT* no *MSFC* (BROCHET *et al.*, 2008) .

Utilizando-se de procedimentos psicofísicos, Demaree *et al.* (1999), demonstraram que a velocidade de processamento informacional é uma componente essencial à resolução do *PASAT*. A ampliação da amostra permitirá análises estratificadas, examinando as relações entre os

componentes motores e central (*PASAT*) envolvidas na lentificação do processamento informacional observada na EM (HAASE *et al.*, 2004).

Os resultados do presente estudo indicam também que a *MSFC* pode ser utilizado para identificar perfis distintos de comprometimento motor ou cognitivo em portadores de NODI. Na presente série de pacientes com NODI o *MSFC* foi incapaz de demonstrar alterações cognitivas mesmo na presença de importante disfunção dos membros superiores e inferiores.

No entanto, estudos adicionais, com amostras maiores, são necessários para confirmar estas observações. Embora grande cuidado metodológico tenha sido tomado para evitar contaminação da amostra com portadores de outras formas de neurite óptica, o estudo tem sua maior limitação no pequeno número de pacientes.

Futuro direcionamento desta pesquisa inclui a correlação entre as disfunções encefálicas subclínicas em pacientes com NODI evidenciadas pelo *MSFC* e a presença de alterações cerebrais à IRM do encéfalo. Esta correlação pode ter grande impacto prático incluindo *MSFC* na avaliação do risco de conversão da NODI em esclerose múltipla.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que o *MSFC* é um instrumento capaz de demonstrar disfunção neurológica subclínica em portadores de NODI. Os componentes do *MSFC* que avaliou a função dos membros inferiores (*T25-FW*) e dos membros superiores (*9-HPT*) têm maior sensibilidade que o *PASAT* para detecção destas anormalidades subclínicas.

A presença de anormalidades funcionais subclínicas em pacientes com NODI sugere envolvimento de outras porções do SNC pela doença desmielinizante, podendo representar, portanto, disseminação espacial.

Novos estudos com maior número de pacientes que são necessários para confirmar estes achados. O *MSFC* poderá então ser usado como morador de anormalidades neurológicas subclínicas em portadores de NODI, na avaliação do risco de sua conversão para esclerose múltipla.

Referências

REFERÊNCIAS

BECK, R.W.; GAL, R.L. Treatment of acute optic neuritis. A summary of findings from the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch. Neurol., Chicago, v.65, n.6, p.994-995, 2008.

BECK, R.W.; CLEARLY, P.A.; BACKLUND, J.C. The Optic Neuritis Treatment Trial. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology, Philadelphia, v.101, n.11, p.1771 - 1778, 1994.

BROCHET B., DELOIRE M.S., BONNET M., et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. Mult Scler v.14, p.1242–1249, 2008.

CHIARAVALLOTTI N. D., DeLUCA J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol, v 7, p 1139-1151, 2008.

COHEN J.A., CUTTER G.R., FISCHER J.S. et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. Arch Neurol. v. 5896, p. 961-967, Jun. 2001.

COHEN J.A., FISCHER J.S., BOLIBRUSH D.M., et al. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. Neurology, v.54, p.802–806, 2000.

CUTTER G.R., BAIER M.L., RUDICK R.A., et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain, v.122, p.871±82, 1999.

DEMAREE H. A., DeLUCA J., GAUDINO E. A., et al.. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implication for rehabilitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 67, p.661-663, 1999.

DRAKE A.S., WEINSTOCK-GUTTMAN B., MORROW S.A., et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler.* v.16(2), p.228-37, Feb. 2010.

FANG, J.P.; DONAHUE, S.P.; LIN, R.H. Global visual field involvement in acute unilateral optic neuritis. *Am. J. Ophthalmol.*, New York, v.128, n.5, p.554-565, 1999.

FEINSTEIN A., KARTSOUNIS L. D., MILLER D. H. et.al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.55, p. 869-876, 1992.

FERRIS, F.L. 3 ; BAILEY, I. Standardizing the measurement of visual acuity for clinical research studies. Guidelines from the Eye Care Technology Forum. *Ophthalmology*, Philadelphia, v.103, n1, p.181-182, 1996.

FISNIKU L.K., BREX P. A., ALTMANN D. R., et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* v.131(3), p.808-17, Mar 2008.

FISCHER J. S., COHEN J. A., CUTTER G. R., et al. Intra- and inter-rater reliability of the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*, v.52, (Supl2), p.548, 1999.

FISCHER J.S., RUDICK R., CUTTER G., et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*, v.5, p. 244±50, 1999a.

FISCHER J. S., JAK A.J., KNIKER J. E., et al. Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC). New York: Demos/National Multiple Sclerosis Society, 1999b.

FOX R.J., LEE J.C., RUDICK R.A. Optimal reference population for the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* v.13(7), p.909-14, Aug. 2007.

FREDERIKSEN, J.L.; LARSSON H.B.; OLESON J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand*, v. 86, p.317–322, 1992.

GUIMARÃES J., SÁ M. J. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. v. 3 (74), p. 1-6, 2012.

GOODKIN D., HERTGAARD D., & SEMINARY J. Upper extremity function in multiple sclerosis: Improving assessment sensitivity with Box-and-Block and 9-Hole Peg Tests. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v.69, p.850-854, 1988.

HAASE, V.G., LIMA, E.P., LACERDA, S.S., & LANA-PEIXOTO, M.A. Desenvolvimento da Versão Brasileira da Multiple Sclerosis Funcional Composite Measure (MSFC-BCTRIMS). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62, 2-A, 363-370, 2004.

HORNAMAND K., AKBAR N., KOU N., et al. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol*. v.258(2), p.244-9, Feb 2011.

HOOGERVORST E.L., KALKERS N.F., UITDEHAAG B.M., et al. A study validating changes in the multiple sclerosis functional composite. *Arch Neurol*. v.59(1), p.113-6, Jan. 2002.

KALKERS N.F., BERGERS L., DE GROOT V., et al. Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker. *Neurology*. v.56(2), p.215-9, 23 Jan. 2001.

KALKERS N.F., BERGERS E., CASTELIJNS J.A. et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology*. v.57(7), p.1253-8. 9 Oct. 2001.

KELTNER, J.L.; JOHNSON, C.A., CELLO K.E., et al. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch. Neurol., Chicago, v.111, p.231-234, 1993.

KELTNER, J.L.; JOHNSON, C.A.; SPURR, J.O. et al. Comparison of central and peripheral visual field properties in the optic neuritis treatment trial. Am. J. Ophthalmol., New York, v.128, n.5, p.543-553, 1999.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, New York, v. 33, n. 11, p. 1444-1452, Nov. 1983.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/criancas_adolescentes/notastecnicas.pdf.

Acesso em: 02 ago., 2013

LANA-PEIXOTO, M. A.; LANA-PEIXOTO, M. I. The risk of multiple sclerosis developing in patients with isolated idiopathic optic neuritis in Brazil. Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 377-383, Dec. 1991.

LANA-PEIXOTO, M. A. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. Arquivos de Neuropsiquiatria, vol.66, n.1, pp. 120-138, 2008.

LEZAK M.D. Neuropsychological assessment (3th ed.).New York: Oxford University Press, 1995.

LIMA, E. P., HAASE V. G., & LANA-PEIXOTO M. A. Heterogeneidade neuropsicológica na esclerose múltipla Psicologia: Reflexão e Crítica, v.21(1), p.100-109, 2008.

MARRIE R. A., GOLDMAN M.. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, v. 13, p.1176–1182, 2007.

McDONALD, W. I.; BARNES, D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. Abnormalities of the afferent visual system. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, London, v. 55, n. 9, p. 747-752, Sep. 1992.

MILLER D.M., RUDICK R.A., CUTTER G., et al. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol.* v.57(9), p.1319-24, Sep. 2000.

MILLER, D.; BARKHOF, F.; MONTALBAN, X. et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.*, London, v.4, n.5, p.181-188, 2005.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Archives of Ophthalmology*, Chicago, v. 109, n. 12, p. 1673-1678, Dec. 1991.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. The Optic Neuritis Study Group. *Archives of Ophthalmology*, Chicago, v. 115, n. 12, p. 1545-1552, Dec. 1997.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. High and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of Ophthalmology*, Chicago, v. 121, p. 944-949, 2003.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 65, n. 6, p. 727-732, Jun. 2008a.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*, Philadelphia, v. 115, n. 6, p. 1079-1082, Jun. 2008b.

ONTANEDA D., LAROCCA N., COETZEE T., et al. NMSS MSFC Task Force Collaborators (48). Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler.* v.18(8), p.1074-80, Aug. 2012.

PATZOLD T., SCHWENGELBECK M., OSSEGE L.M., et al. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* v.105 (3), p.164-8, Mar. 2002.

PAU D., ZUBIDI N.AL., YALAMANCHILI S., et al. Optic Neuritis. *Eye.* v.25, p. 833-842, 2011.

PERKIN, G.D., Rose C.F. *Optic Neuritis and its Differential Diagnosis.* Oxford University Press, Oxford, 1979.

POLMAN C. H., RUDICK R. A. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology.* v. 74 Suppl 3, p.S8-15, 27 Apr, 2010.

RAO, S.M., St. AUBIN-FAUBERT, P., & LEO, G.J. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v. 11, p. 471-477, 1989.

RODRIGUEZ M., SILVA A., CROSS A.S., et al. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* v.45, p.244-50, 1995.

RODRIGUES, J. L. Envelhecimento motor e cognitivo normal e na esclerose múltipla: estudo transversal. Dissertação de Mestrado não-publicada, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2006.

RUDICK, R. A.; ANTEL, J.; CONFAVREUX, C. et al. Clinical outcome assessment in multiple sclerosis. *Ann. Neurol., Boston,* v.40, n.3, p.469-479, 1996.

RUDICK, R. A.; ANTEL, J.; CONFAVREUX, C. et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol*, v.42 p.379-382, 1997.

RUDICK, R. A.; CUTTER G.,BAIER M., et al. Use of the multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology*, v.56(10), p.1324-1330, May 2, 2001.

RUDICK, R. A.; CUTTER G., REINGOLD S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple Sclerosis*, v.8, p. 359–65, 2002.

SPREEN, O., & STRAUSS, E. A compendium of neuro-psychological test. Administration, norms and commentary, (2^a ed.). New York: Oxford University Press, 1998.

SWANTON J.K.; FERNANDO K.; DALTON C. M., et al. Is the frequency of abnormalities on magnetic resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. *J Neurol neurosurg Psychiatry*, v. 77, p. 1070-1072, 2006.

TILBERY C. P., MENDES M. F., THOMAZ R.B., et al. Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na população Brasileira. *ArqNeuropsiquiatr*, v.63(1), p.127-132, 2005.

VOLPE, N.J. The Optic Neuritis Treatment Trial. A definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch. Neurol.*, Chicago, v.65, n.6, p.996-999, 2008.

WENDER M. Value of Pelli-Robson contrast sensitivity chart for evaluation of visual system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* v.41(2), p.141-3, Mar.- Apr. 2007.

WINGERCHUK D.M.; LENNON V.A., LUCCHINETTI C.F., et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* V.6(9), p.805-15, Sep. 2007.

Apêndices

APÊNDICE A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 141/09

Interessado(a): Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de maio de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo do Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) em portadores de neurite óptica desmielinizante"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

**APENDICE B
UFMG**

Relatório parcial do Comitê de Ética em Pesquisa da



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 141/09

**Interessado(a): Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de outubro de 2012, o relatório parcial do projeto de pesquisa intitulado **"Estudo do Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) em portadores de neurite óptica desmielinizante.**


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APENDICE C**Termo de Consentimento Livre Esclarecido****ESTUDO DO *MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)* EM PORTADORES DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE**

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que irá avaliar a utilidade do *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* em detectar anormalidades subclínicas em portadores de neurite óptica desmielinizante isolada (NODI).

O objetivo do nosso estudo é identificar quais componentes do teste MSFC podem ser mais sensíveis a anormalidades subclínicas nos portadores de NODI. Além disso, devemos comparar os escores do MSFC em portadores de NODI com os valores normativos do teste.

O senhor(a) pode decidir em não participar deste estudo, sem qualquer efeito sobre seus cuidados médicos atuais e futuros.

Para participar, o senhor(a) deverá ler atentamente este documento e, se tiver claro o seu conteúdo e de acordo com seus termos, poderá assiná-lo.

Caso o senhor(a) concorde em participar deste estudo, irá se submeter às seguintes avaliações:

1. Avaliação clínica neuro-oftalmológica:

A avaliação do grupo de pacientes portadores de NODI será obtida através dos prontuários dos pacientes do CIEM e do Ambulatório de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), após Consentimento Informado dos pacientes e orientação dos profissionais responsáveis.

2. Aplicação do teste: *Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC*. Serão avaliados pacientes portadores de neurite óptica desmielinizante isolada e indivíduos normais como subgrupo de controle.

Serão coletadas e analisadas informações de seu prontuário médico e todas as informações obtidas neste estudo que possam ser identificadas com o seu nome, permanecerão confidenciais. Seu nome não será revelado em qualquer publicação resultante deste estudo.

- Este projeto de pesquisa não oferece riscos à saúde física dos pacientes e nem dos indivíduos do grupo controle, uma vez que a metodologia a ser adotada não inclui procedimentos invasivos, exposição a agentes químicos, físicos ou biológicos.
- Os benefícios decorrentes de sua participação no estudo serão a contribuição para a identificação de fatores preditivos de risco de desenvolvimento de EM em pacientes portadores de NODI isolada. Este conhecimento poderá resultar na seleção de pacientes que necessitam tratamento profilático, retardando o desenvolvimento de incapacidades neurológicas ocasionadas pela EM.

Em caso de qualquer desconforto o senhor (a) poderá entrar em contato com os profissionais do CIEM ou do Ambulatório de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo, pessoalmente ou pelo telefone 34099994.

Todos os dados coletados neste estudo são confidenciais. Os pesquisadores garantem que as informações coletadas não serão utilizadas de forma que prejudique os integrantes do estudo. Declaramos que todos os dados coletados neste estudo serão usados única e exclusivamente para dissertação e defesa de tese do doutoramento, bem como para divulgação em meios científicos.

Lí, ou me foi lido em voz alta e clara este consentimento informado. Foi-me dada à oportunidade de formular quaisquer perguntas sobre o estudo e todas as minhas perguntas foram respondidas em linguagem que eu entendo. Recebi explicações sobre os riscos e benefícios do estudo. Posso decidir ou não participar deste estudo ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou efeito sobre os meus cuidados médicos futuros.

Nome e assinatura do paciente:

..... Data:.....

Nome e assinatura do pesquisador :

..... Data:.....

Nome e assinatura do representante legal (se aplicável):

..... Data:.....

COEP – COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA – UFMG

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II –Belo Horizonte / Minas Gerais

Prédio da Reitoria - 2º andar / Sala: 2005

Telefone: (31) 3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE D

Folha Individual de Dados e Resultados

Número de Registro: _____	
Nome: _____	
Endereço: _____	
Bairro: _____	CEP: _____
Cidade: _____	Estado: _____
Email: _____	Fones (DDD): _____
Entrevistador: _____	Data: ___/___/___
Duração da entrevista: _____ min.	Horário início da entrevista: ____:____ hr
	Horário final da entrevista: ____:____ hr

Este questionário só deve ser aplicado APÓS o preenchimento do TCLE.

Preencheu o TCLE? SIM Não

Seção 1: Demografia

- | | | | | |
|----|--------------------------------|------------|------------------------------|--------------------------------------|
| 1. | Gênero | MASC | FEM | |
| 2. | Idade | _____ anos | Data nascimento: ___/___/___ | |
| 3. | Etnia | Branca | Parda | Negra Outros |
| 4. | Estado civil | Solteiro | Casado | Separado Viúvo Outros |
| 5. | Profissão | Do Lar | Estudante | Aposentado Outras (especificar) |
| 6. | Nível de instrução do paciente | | | |

Escolaridade	Marque
Fundamental completo (1ª série – 8ª série)	
Fundamental incompleto (1ª série – 8ª série)	
Médio Completo (1º ano – 3º ano)	
Médio Incompleto (1º ano – 3º ano)	
Superior Completo	
Superior Incompleto	
Pós- Graduação/Mestrado/Doutorado	
Analfabeto	

7. Nível de Escolaridade - Anos de estudo Formal

Escolaridade	Anos de estudo (valor)	Anos de Repetição (valor)	Total (anos + repetência)
Menos de um ano			
1 a 3 anos			
4 a 7 anos			
8 a mais anos de estudo			
Curso superior completo			
Curso superior incompleto			

Peça para o paciente dizer quantos anos ele frequentou a escola, incluindo as repetições.

Anos de escolarização (anos de estudo + repetência) _____

Seção 2: História da doença

1. Há quanto tempo tem o **diagnóstico** de Neurite óptica desmielinizante?

_____ Meses /Anos Não Sei

NO crise (≤ 3 meses de surto)

NO não crise (> 3 meses de surto)

OBS:

2. Indivíduo Controle (Possui alguma alteração visual(catarata, glaucoma...)? / Possui alguma alteração neurológica?

Sim Não

OBS:

3. Indivíduos com outra doença (EM, NMO...)

Sim Qual? _____

Seção 3: Ordem de aplicação da escala

 Forma 1***T25-FW - Caminhada Cronometrada 25 Pés******9- HPT - Teste dos 9 pinos no buraco******PASAT - Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada***

Aplicadora: _____

ATENÇÃO:**O PACIENTE SÓ PODERÁ COMEÇAR A PARTICIPAR DO ESTUDO APÓS ASSINAR O TERMO DE CONSENTIMENTO!****O PACIENTE TEM TOTAL LIBERDADE DE ESCOLHA PARA DECIDIR SE DESEJA OU NÃO PARTICIPAR DESTE ESTUDO!****OBRIGADO POR SUA COOPERAÇÃO**

Multiple sclerosis functional composite (MSFC)

1. Timed 25-Foot Walk (Caminhada Cronometrada 25 Pés)

Funções Motoras dos Membros Inferiores: Caminhada Cronometrada de 25 pés (7.62 metros)

Nome: _____

Data: ____/____/____

Timed 25-foot walk

Utiliza alguma órtese? Sim Não

Dispositivo de apoio foi usado? Sim Não

Dispositivo usado (marcar uma):

Bilateral Muleta

Unilateral Muleta

Trial 1

Cronometragem: _____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

* Especificar:

Incapaz de completar a triagem devido a limitações físicas

Outros

Trial 2

Cronometragem: _____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

* Especificar:

Incapaz de completar a triagem devido a limitações físicas

Outros

Demorou mais de duas tentativas para realizar o teste completo? Em caso afirmativo, especificar os motivos.

OBS:

2. 9- Hole Peg Test (Função motora de MMSS)

Função Motora dos Membros Superiores: o teste dos 9 pinos no buraco.

Nome: _____

Data: ____/____/____

9-Hole Peg Test

Mão dominante:

Direita

Esquerda

Mão Dominante Trial 1

Cronometragem:

_____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

Incapaz de completar o teste devido

Mão Não- Dominante Trial 1

Cronometragem:

_____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

Incapaz de completar o teste devido a

Trial 2

Cronometragem:

_____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

Incapaz de completar o teste devido a limitações físicas.

Trial 2

Cronometragem:

_____ segundos

Registrar quaisquer circunstâncias que afetaram o desempenho dos pacientes.

Se a triagem não for completa:

Incapaz de completar o teste devido a limitações físicas.

3. MSFC - Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT
--

Nome _____ Data _____

ITENS DE PRÁTICA

PASAT Practice Items

RATE #1

(3 sec.)

9 + 1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10 _____	4 _____	8 _____	7 _____	8 _____	10 _____	13 _____	16 _____	8 _____	5 _____

9 + 1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10 _____	4 _____	8 _____	7 _____	8 _____	10 _____	13 _____	16 _____	8 _____	5 _____

9 + 1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10 _____	4 _____	8 _____	7 _____	8 _____	10 _____	13 _____	16 _____	8 _____	5 _____

PASAT Practice Items

RATE #2

(2 sec.)

3 + 8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11 _____	10 _____	9 _____	16 _____	10 _____	9 _____	13 _____	7 _____	8 _____	10 _____

3 + 8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11 _____	10 _____	9 _____	16 _____	10 _____	9 _____	13 _____	7 _____	8 _____	10 _____

3 + 8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11 _____	10 _____	9 _____	16 _____	10 _____	9 _____	13 _____	7 _____	8 _____	10 _____

3.1. PASAT

PASAT A**RATE # 1 (3 sec)**

1 + 4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5____	12____	9____	6____	6____	4____	10____	9____	8____	15____
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13____	11____	10____	8____	8____	9____	14____	10____	7____	6____
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6____	9____	10____	9____	11____	9____	8____	11____	13____	12____
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10____	9____	8____	15____	14____	7____	6____	12____	11____	4____
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9____	13____	12____	8____	9____	10____	6____	13____	16____	16____
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12____	4____	6____	12____	11____	12____	9____	4____	11____	10____

Total de corretas: _____

RATE # 2 (2 sec)

4 + 3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7____	10____	9____	7____	6____	9____	14____	15____	10____	8____
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16____	13____	10____	9____	8____	13____	9____	7____	8____	9____
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12____	14____	13____	9____	7____	8____	10____	12____	11____	8____
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14____	16____	11____	6____	10____	13____	7____	3____	7____	10____
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11____	10____	8____	14____	15____	10____	9____	8____	12____	13____
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5____	9____	11____	4____	7____	14____	13____	9____	6____	8____

Total de corretas: _____

PASAT B**RATE # 1 (3 sec)**

2 + 7 9____	5 12____	8 13____	2 10____	9 11____	6 15____	4 10____	1 5____	3 4____	6 9____
3 9____	6 9____	2 8____	8 10____	4 12____	9 13____	1 10____	6 7____	7 13____	2 9____
4 6____	1 5____	5 6____	7 12____	3 10____	9 12____	7 16____	2 9____	6 8____	8 14____
4 12____	2 6____	5 7____	8 13____	5 13____	9 14____	3 12____	7 10____	1 8____	4 5____
2 6____	4 6____	3 7____	6 9____	1 7____	7 8____	3 10____	8 11____	3 11____	9 12____
1 10____	3 4____	5 8____	2 7____	6 8____	4 10____	9 13____	7 16____	1 8____	4 5____

Total de corretas: _____**RATE # 2 (2 sec)**

7 + 8 15____	6 14____	3 9____	7 10____	5 12____	9 14____	1 10____	2 3____	6 8____	8 14____
3 11____	6 9____	2 8____	5 7____	9 14____	7 16____	1 8____	8 9____	3 11____	6 9____
7 13____	4 11____	2 6____	5 7____	3 8____	8 11____	6 14____	2 8____	3 5____	7 10____
3 10____	5 8____	2 7____	8 10____	5 13____	3 8____	7 10____	4 11____	1 5____	5 6____
2 7____	4 6____	1 5____	6 7____	3 9____	9 12____	7 16____	1 8____	8 9____	4 12____
6 10____	2 8____	5 7____	8 13____	1 9____	9 10____	7 16____	2 9____	8 10____	3 11____

Total de corretas: _____