

Carolina Reis Araújo

**Alterações visuais assintomáticas
na esclerose múltipla**

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2009

Carolina Reis Araújo

Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Medicina.

Área de Concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual

Orientador: Marco Aurélio Lana-Peixoto

Araújo, Carolina Reis.

A663a Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla
[manuscrito]. / Carolina Reis Araújo. - - Belo

Horizonte: 2009.

79f.: il.

Orientador: Marco Aurélio Lana-Peixoto.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão
Tecidual.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Esclerose Múltipla. 2. Neurite Óptica. 3. Doenças
Desmielinizantes. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Lana-
Peixoto, Marco Aurélio.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia

Tese intitulada “*Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla*” de autoria de Carolina Reis Araújo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto
Faculdade de Medicina/UFMG – Orientador

Prof. Dr. Ailton de Souza Melo – Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior – Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Yara Dadalti Fragoso – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Dr. Wesley Ribeiro Campos - Universidade Federal de Minas Gerais

Suplentes:

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes - Universidade Federal de Minas Gerais

Dra. Maria de Lourdes Motta Moreira Villas Boas

Belo Horizonte, 23 de janeiro de 2009.

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

Magnífico Reitor

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Francisco José Penna

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof^a. Dra. Tânia Mara Assis Lima

Diretora do Hospital das Clínicas

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

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

Prof^a. Dra. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Representante discente: Denny Fabrício Magalhães Veloso

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

Ao meu querido pai, meu “Professor Pardal”,
semeador do espírito científico, e à minha
querida mãe, pelo colo e os ensinamentos de
fé e otimismo.

Ao Filipe, que me mostrou que um
“pirocóptero” conectado ao motor da minha
máquina de costura a pilhas vira um
fantástico ventilador portátil! Foi aí onde tudo
começou! Ao Gustavo, por tirar as rodinhas
da minha bicicleta e desde sempre me ajudar
a ser mais corajosa! E a Helena, minha
boneca “Bate Palminhas”, minha torcedora
número 1!

A Deus, por ter me dado este berço de ouro e
por ser a minha inspiração.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Marco Aurélio Lana-Peixoto, exemplo de profissionalismo, ética e comprometimento com o ensino e pesquisa, pela confiança, incentivo, amizade e orientação fundamentais na minha formação médica e pelo aprendizado e amadurecimento científico.

Ao amigo Luciano Mesquita Simão, companheiro imprescindível na realização deste trabalho, pelo carinho, otimismo e senso de humor em todas as etapas do nosso curso de doutoramento.

Ao Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior, pela disponibilidade, incentivo e conselhos.

Ao Dr. Paulo Guilherme Salles, pelo apoio e pela valiosa ajuda na finalização deste trabalho.

A Sra. Teresinha Braga de Abreu, amiga de todas as horas, pelas sábias palavras. Ao Bernardo Vilela e sua linda família, pela amizade verdadeira e companheirismo em todos os momentos.

Aos amigos do CIEM, Dr. Marcos Moreira, Dra. Cristiane Franklin Rocha, às Musicoterapeutas Shirlene Moreira e Cybelle Loureiro, pela ajuda multidisciplinar e pelos muitos momentos de descontração.

Aos funcionários do Departamento de Neuro-Oftalmologia, Aislan Moraes Leite, Vera Lúcia dos Santos e Carmen Reis pela ajuda fundamental na fase de avaliação dos pacientes.

Às técnicas do Hospital São Geraldo, Sra. Maria dos Anjos e Sra. Maria Sueli, pela disponibilidade e colaboração na realização do campo visual de todos os integrantes do estudo.

*“So God is the ultimate designer, the ultimate engineer.
He or She or It shapes the moment of creation in such
a way that, billions of years later, living beings attest to
the wonder of creation”.*

Arthur C. Clarke

RESUMO

Introdução: Alterações visuais constituem junto aos distúrbios das funções dos braços, pernas e funções cognitivas as dimensões clínicas mais importantes da esclerose múltipla, sendo uma das freqüentes causas de incapacidade na doença. Sinais relacionados a distúrbios das funções visuais aferentes podem estar presentes mesmo em pacientes sem queixas visuais e naqueles sem história prévia de NO. **Objetivo:** determinar a freqüência e as características das alterações visuais assintomáticas em pacientes com EM, e identificar os possíveis fatores associados à ocorrência destas alterações. **Metodologia:** Avaliação da medida da acuidade visual; da sensibilidade ao contraste; da visão cromática e do campo visual foi realizada em 69 pacientes com diagnóstico de EM clinicamente definida, sendo 40 pacientes sem queixas visuais e sem história prévia de NO e 29 pacientes com história prévia de NO, e em 14 controles sadios pareados para sexo, idade e raça. **Resultados:** Alteração assintomática da sensibilidade ao contraste foi a mais freqüente (72,5% na lâmina de 1,25% de contraste, 67,5% na de 0,6% de contraste e 41,3% na lâmina de 5% de contraste), seguida da alteração da visão cromática (68,8%) e do campo visual (61,5%) ($p < 0,01$). O grupo com história de NO apresentou alterações em maiores proporções em todos os exames realizados neste estudo, quando comparado ao grupo sem história de NO. Fatores associados à presença de alterações assintomáticas da função visual incluíram sexo feminino, formas progressivas da EM, maior idade ao início da doença, e maior grau de incapacidade medido pelo EDSS. **Conclusão:** Alterações assintomáticas da visão são freqüentes em portadores de EM. A sensibilidade ao contraste é a função visual mais frequentemente alterada, seguida pela visão cromática e pelo campo visual. O sexo feminino, formas progressivas da doença, maior idade ao primeiro sintoma da doença e maior incapacidade neurológica são fatores associados à alteração assintomática da visão, principalmente da sensibilidade ao contraste. O presente estudo documenta pela primeira vez o envolvimento assintomático e simultâneo de várias funções visuais em um mesmo grupo de portadores de EM clinicamente definida sem história prévia de NO.

Palavras chaves: esclerose múltipla, neurite óptica, perda visual

ABSTRACT

Introduction: Visual dysfunction is one of the most common causes of disability in multiple sclerosis (MS). Careful examination of MS patients, who have never suffered optic neuritis (ON), may reveal asymptomatic visual loss. **Objective:** To investigate the frequency and characteristics of asymptomatic visual loss of MS patients with the aim of identifying the most common types of asymptomatic visual loss and any correlated factors. **Methods:** Visual acuity; contrast sensitivity; color vision and visual field were performed in 69 patients with clinically defined MS (40 visually asymptomatic and with no previous history of ON, and 29 who had already had ON). Controls were healthy individuals matched for age and sex. **Results:** Contrast sensitivity was abnormal in 72,5% of patients at 1,25% contrast chart, 67,5% at 0,6% and 41,3% at 5% contrast chart; followed by color vision (abnormal in 68,8%) and visual field (abnormal in 61,5%). All the visual function tests results were better in patients with no previous history of ON, compared to the group with previous history of ON ($p < 0,01$). Asymptomatic visual dysfunction was correlated to the gender, disease subtype, age at onset of the disease and EDSS. **Conclusion:** Visual loss occurs in visually asymptomatic MS patients. Contrast sensitivity it was the most precociously affected visual function in MS, followed by color vision and visual field. In our sample, female gender, progressive subtype of disease, higher age at onset of the disease and high level of disability as measured by EDSS score predicted the visual loss in visually asymptomatic MS patients. To the best of our knowledge this is the first report on the study of asymptomatic visual dysfunction in a sample of MS patients that involved simultaneous analysis of contrast sensitivity, color vision and visual field.

Keywords: multiple sclerosis, optic neuritis, visual loss

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	azul-amarelo
AV	acuidade visual
CIEM Minas	Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	desvio padrão
DPAR	defeito pupilar aferente relativo
EDSS	Escala Expandida da Incapacidade Funcional
EM	esclerose múltipla
EMCD	esclerose múltipla clinicamente definida
FM-100	Farnsworth-Munsell 100-hue
IC	intervalo de confiança
IRM	imagem por ressonância magnética
ITE	índice total de erros
LogMAR	logaritmo do mínimo ângulo de resolução
NO	neurite óptica
OCT	<i>optical coherence tomography</i>
SC	sensibilidade ao contraste
SNC	sistema nervoso central
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VV	vermelho-verde

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Defeito visual no eixo azul-amarelo	40
Figura 2 - Defeito visual no eixo vermelho-verde	40
Gráfico 1 - Escore médio em cada nível de contraste avaliado.....	43
Gráfico 2 - Proporção de exames alterados ao exame de sensibilidade ao contraste	45
Gráfico 3 - Proporção de exames alterados nos grupos de pacientes estudados	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas da população estudada.....	36
Tabela 2 -	Características clínicas dos portadores de esclerose múltipla	37
Tabela 3 -	Características das alterações ao exame neuro-oftalmológico	38
Tabela 4 -	Análise descritiva do exame de visão cromática através das Lâminas de Ishihara.....	39
Tabela 5 -	Análise descritiva do índice total de erros ao exame Farnsworth-Munsell 100-hue.....	39
Tabela 6 -	Discriminação cromática ao exame Farnsworth-Munsell 100-hue	40
Tabela 7 -	Tipo de defeito visual no teste Farnsworth-Munsell 100-hue	40
Tabela 8 -	Coeficiente de correlação entre o índice total de índice total de erros e as variáveis clínico-epidemiológicas	41
Tabela 9 -	Fatores associados ao escore do teste Farnsworth-Munsell 100-hue em portadores de esclerose múltipla sem história de neurite óptica	42
Tabela 10 -	Escore médio nas lâminas com 100%, 5%, 1,25% e 0,6% de contraste	43
Tabela 11 -	Proporção de exames alterados ao teste de sensibilidade ao contraste	44
Tabela 12 -	Coeficiente de correlação entre sensibilidade ao contraste e variáveis clínico-epidemiológicas	46
Tabela 13 -	Fatores associados ao escore do teste de sensibilidade ao contraste em portadores de esclerose múltipla sem história de neurite óptica.....	47
Tabela 14 -	Características do campo visual computadorizado de Humphrey em portadores de esclerose múltipla e do Grupo Controle	49
Tabela 15 -	Índice de sensibilidade do campo visual computadorizado de Humphrey	50
Tabela 16 -	Coeficiente de correlação entre anormalidades do campo visual e as variáveis clínico-epidemiológicas	51
Tabela 17 -	Proporção de exames alterados nos grupos de pacientes estudados	52

Tabela 18 - Correlações das alterações encontradas em pacientes sem história de neurite óptica	55
Tabela 19 - Coeficiente de correlação entre anormalidades da sensibilidade ao contraste, da visão cromática e do campo visual e as variáveis clínico-epidemiológicas	56

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	Alterações visuais aferentes na esclerose múltipla.....	20
2.2	Alterações assintomáticas da visão em portadores de esclerose múltipla	24
3	OBJETIVOS	26
3.1	Geral.....	27
3.2	Específicos	27
4	PARTICIPANTES E MÉTODOS.....	28
4.1	Participantes	29
4.1.1	Pacientes	29
4.2	Métodos	30
4.2.1	Protocolo de atendimento	30
4.2.2	Avaliação neurológica.....	31
4.2.3	Avaliação neuro-oftalmológica.....	32
4.2.4	Análise estatística	35
5	RESULTADOS	36
5.1	Análise descritiva da população estudada.....	37
5.2	Anormalidades objetivas ao exame neuro-oftalmológico .	39
5.3	Anormalidades da visão cromática.....	40
5.4	Anormalidades da sensibilidade ao contraste.....	44
5.5	Anormalidades do campo visual.....	50
5.6	Freqüência relativa das anormalidades visuais assintomáticas.....	53
6	DISCUSSÃO.....	59

7	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICES	76

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, imunomediada e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que acomete principalmente adultos jovens do sexo feminino. Embora sua causa ainda não seja conhecida, a maioria dos pesquisadores sugere uma combinação de fatores genéticos associados a fatores ambientais (1). Em aproximadamente 85% dos portadores de EM o quadro clínico se inicia sob a forma de um surto. O restante dos pacientes inicia a doença com déficits neurológicos progressivos, embora ocasionais surtos possam ocorrer em seu curso (2). Entre as manifestações clínicas iniciais, as mais freqüentes são sintomas motores, sensitivos, neurite óptica (NO) e síndromes de tronco cerebral e cerebelo (3).

A NO – processo inflamatório desmielinizante subagudo do nervo óptico – é a forma mais comum de acometimento do nervo óptico na EM, ocorrendo como manifestação inicial em 23% dos casos e durante o curso da doença em mais de 50% dos pacientes (4). Estudo da história natural da EM no Brasil mostrou que a NO aparece como manifestação inicial da doença em 25% dos casos e durante seu curso em mais de 50% dos pacientes (5). A NO, em geral, se caracteriza por dor ocular espontânea ou às versões, seguida de perda visual de intensidade variável que evolui em horas ou dias. O *Optic Neuritis Study Group* (6) em 1997 publicou os resultados do *follow-up* de cinco anos dos pacientes com neurite óptica idiopática isolada. Após o primeiro episódio de NO a maioria dos pacientes apresenta um excelente prognóstico visual, com 95% deles atingindo acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/40 e 69% dos pacientes apresentando AV igual ou melhor que 20/20 um ano após episódio de NO. Após seguimento de cinco anos, notou-se completa recuperação da função visual na maioria dos pacientes, sendo que apenas 6% deles apresentaram acuidade visual pior que 20/40 no olho afetado. Estas proporções não se alteraram mesmo após 15 anos de evolução do primeiro episódio de neurite óptica (7). No entanto, os pacientes com diagnóstico de EM apresentaram pior função visual tanto do olho acometido pela NO quanto do olho contralateral quando comparados com os pacientes sem EM.

Além da NO, outras formas menos comuns de acometimento das vias ópticas aferentes pela EM têm também sido descritas. Dentre elas se encontram a uveíte anterior, uveíte posterior, periflebite, *pars planitis* e as hemianopsias homônimas (8-10).

Autópsias de portadores de EM mostram que o nervo óptico está envolvido em praticamente 100% dos casos, mas a intensidade das alterações histológicas é muito variável (11). Relatos anteriores (12-26) sugeriram a presença de lesão clinicamente silenciosa nos nervos ópticos de portadores de EM.

Exames de acompanhamento de portadores de EM freqüentemente demonstram a ocorrência de palidez progressiva do disco óptico mesmo em pacientes sem queixas visuais e sem história prévia de NO. A presença de achados objetivos e de alterações histológicas em quase 100% dos casos justificam o estudo da freqüência e das características das alterações visuais assintomáticas nos portadores de EM. A demonstração da ocorrência de alterações visuais assintomáticas na EM é importante tanto no processo diagnóstico da doença quanto no acompanhamento sistemático durante sua evolução.

O presente estudo, o primeiro estudo realizado no Brasil objetivando a caracterização das disfunções visuais assintomáticas em portadores de EM, poderá contribuir para a formulação de futuras estratégias terapêuticas capazes de oferecer neuroproteção às vias ópticas ainda não acometidas, assim como de restaurar funções já prejudicadas pela doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Alterações visuais aferentes na esclerose múltipla

As características das alterações visuais na EM variam em amplo espectro, desde o quadro clínico bem definido de NO com perda subaguda da visão até distúrbios funcionais assintomáticos que são detectados apenas através de testes neurofisiológicos ou psicofísicos (26).

A forma mais comum de acometimento visual na EM é a NO (4). O perfil clínico da NO foi descrito pela primeira vez, com certa uniformidade, por von Graefe em 1860 e logo após por Nettleship em 1884 (27,28). Nos anos seguintes diversos estudos sobre sua provável etiologia e sobre formas de tratamentos foram publicados (29-33). No entanto, apenas recentemente os resultados do acompanhamento seriado de pacientes com NO idiopática no estudo do *Optic Neuritis Study Group* permitiram melhor compreensão do perfil clínico da NO, de sua história natural e do valor dos corticosteróides em seu tratamento (4,6,7,34-38).

Em 1988, 15 Centros nos Estados Unidos se organizaram para formar o *Optic Neuritis Study Group (National Eye Institute of the National Institute of Health)* com o objetivo de avaliar o efeito dos corticosteróides no tratamento da NO. Neste ensaio clínico multicêntrico, controlado e randomizado foram incluídos 457 pacientes com história de NO idiopática isolada. Os pacientes foram randomizados em três grupos. Os pacientes do grupo I receberam prednisona oral 1mg/Kg/d durante 14 dias; os do grupo II receberam metilprednisolona endovenosa 250mg de seis em seis horas durante três dias, seguido de prednisona oral 1mg/Kg/d durante 11 dias e os pacientes do grupo III receberam placebo oral durante 14 dias. Os pacientes foram avaliados mensalmente nos seis primeiros meses após o episódio de NO, um ano após, anualmente por quatro anos e após cinco, 10 e 15 anos do primeiro episódio de NO.

Os resultados do *Optic Neuritis Study Group* mostraram que na NO há, em geral, dor espontânea ou à movimentação ocular, seguida de perda visual de intensidade variável que evolui em horas ou dias (34). Cerca de 80% dos casos ocorreram no sexo feminino, 85% na raça branca, e em pacientes com idade média de $31,8 \pm 6,7$ anos (34).

As alterações visuais na fase aguda da NO não são uniformes. Entre as manifestações clínicas, 92,2% dos pacientes da série do *Optic Neuritis Study Group* apresentaram dor ocular, 44,6% escotomas, 40% visão turva, 30,4% fenômenos

visuais positivos, 8% perda total da visão e 1,3% queixaram visão turva intermitente (34). Ao exame clínico, em 10,5% dos pacientes a acuidade visual foi igual ou melhor que 20/20; 24,8% entre 20/25 e 20/40; 28,8% entre 20/50 e 20/190 e o restante 20/200 ou pior. Edema de disco óptico foi encontrado em 35,3% dos casos, enquanto em 64,7% dos pacientes o exame fundoscópico foi normal. Ao examinar a função visual destes pacientes, mesmo quando a acuidade visual era igual ou melhor que 20/20, a sensibilidade ao contraste, a visão cromática e o campo visual geralmente estavam alterados. Quando a acuidade visual era igual ou pior que 20/40, estes exames estiveram alterados em mais de 90% dos casos (34).

Após o primeiro episódio de neurite óptica desmielinizante a maioria dos pacientes apresentava um excelente prognóstico visual, com 95% dos pacientes atingindo acuidade visual igual ou melhor que 20/40 e 69% dos pacientes apresentando acuidade visual igual ou melhor que 20/20 em um ano (6). Após seguimento de 15 anos, notou-se acuidade visual preservada na maioria dos pacientes, sendo que apenas 6% dos pacientes demonstraram acuidade visual pior que 20/40 no olho afetado (7). Neste mesmo grupo de pacientes, a sensibilidade ao contraste estava alterada em 44% dos portadores de EM e o campo visual em 33%, 15 anos após o primeiro episódio de NO (7).

Seis meses após o episódio de NO, 39,4% dos pacientes apresentavam defeito residual de visão cromática, sendo que o defeito visual do eixo vermelho-verde foi ligeiramente maior que o defeito do eixo azul-amarelo (39). Após cinco anos de seguimento, a porcentagem de pacientes com visão cromática alterada caiu para 33% (6).

Outros estudos, com amostras menores de pacientes, mostraram proporções diferentes das encontradas pelo grupo do *Optic Neuritis Study Group*. Fleishman *et al.* (40), em estudo caso-controle pareado para sexo e idade, avaliaram as alterações visuais em 27 pacientes, com ou sem história prévia de NO, após no mínimo seis meses do episódio de NO. Os autores encontraram alteração da visão cromática em 57% dos pacientes, alteração da sensibilidade ao contraste em 72% e alteração do campo visual em 26% dos pacientes. Frederiksen *et al* (41) em estudo caso-controle pareado para sexo e idade, estudaram 59 pacientes na fase aguda e um ano após o primeiro episódio de NO idiopática isolada, sem tratamento. Os autores observaram alteração da acuidade visual em 34% dos pacientes, da sensibilidade ao contraste em 63%, e da visão cromática em 40%, enquanto a

latência do potencial evocado visual estava prolongada em 58% e sua amplitude reduzida em 41% dos pacientes.

Vários estudos (42-45) têm demonstrado que não existe preferência da perda de algum tipo específico de canal cromático na NO. Defeitos visuais dos dois eixos cromáticos têm sido descritos através de avaliação eletrofisiológica (46,47). A resposta pupilar ao estímulo cromático tem sido utilizada como uma forma adicional de avaliação da função de visão cromática nos portadores de EM (46,47). Barbur *et al.* (48) encontraram resposta pupilar alterada na NO aguda com a resposta ao estímulo de cor pior que o reflexo acromático, e mesmo após a recuperação visual da NO a resposta pupilar permaneceu alterada. Alguns estudos (49-51) mostraram maior prevalência de defeito da visão cromática em portadores de EM no eixo vermelho-verde.

Nos últimos anos vários autores (52-55) têm dedicado atenção para a implantação dos testes de sensibilidade ao contraste na avaliação da função visual em portadores de EM. Estes autores mostraram que portadores de EM com acuidade visual 20/20 apresentam alteração da sensibilidade ao contraste, principalmente na frequência espacial média. Kupersmith *et al.* (56) encontraram em série de 15 pacientes com EM alteração da sensibilidade ao contraste em pelo menos uma frequência espacial e alteração da orientação espacial em todos os casos. A alteração da sensibilidade ao contraste não seletiva foi descrita também por Nordmann *et al.* (57) em 100% dos 21 portadores de EM com história de NO. Em 2000, Balcer *et al.* (55) estudaram as características psicométricas do teste *Low-Contrast Sloan Letter Charts* (Precision Vision, LaSalle, IL) com o objetivo de padronizá-lo para incluí-lo em ensaios clínicos da EM. Neste estudo controlado, pareado para sexo e idade, foram avaliados 100 portadores de EM. Portadores de EM apresentaram escore médio menor que o do grupo controle em todos os níveis de contraste estudados. No entanto, história prévia de NO não foi fator preditivo de pior sensibilidade ao contraste no grupo de portadores de EM (55). Em estudos posteriores (58,59), observou-se correlação com o nível de incapacidade destes pacientes e, maior perda da sensibilidade ao contraste foi associada às formas progressivas da doença.

Estudos do campo visual na série do *Optic Neuritis Study Group* (60,61), demonstraram que na fase aguda da NO 97,1% dos olhos afetados tinham anormalidade do campo visual de Humphrey, enquanto 69,9% tinham

anormalidades da perimetria cinética periférica. Cerca de um mês após o episódio de NO, 80% dos pacientes com defeito visual ao campo visual de Goldmann retornaram ao normal, enquanto à perimetria de Humphrey 70% retornaram ao normal em exame realizado na 19ª semana após o episódio de NO. Nesta mesma série de pacientes os autores demonstraram que a NO afeta, em geral, todo o campo visual central, mesmo em pacientes com defeitos localizados (61). Entre os pacientes com escotomas centrais e cecocentrais, depressão do limiar visual foi maior centralmente, mas depressão de todo o campo estava também presente, mesmo quando os defeitos centrais eram discretos. O grau de depressão periférica foi intenso nos casos de defeitos centrais maiores.

A tomografia de coerência óptica (*Optical coherence tomography* - OCT) tem assumido papel de grande importância na avaliação estrutural da retina de portadores de EM como um marcador de perda axonal e do prognóstico da doença (62-65). Fisher *et al.* (63) compararam a espessura da camada de fibras nervosas da retina de 90 portadores de EM com testes da função visual e encontraram associação entre os resultados da OCT e dos testes de sensibilidade ao contraste. História de NO, maior duração da doença e maior escore do EDSS foram encontrados em associação à menor espessura da camada de fibras nervosas da retina. Pulicken *et al.* (64), em estudo controlado de 326 portadores de EM encontraram diminuição significativa da espessura da camada de fibras nervosas da retina nas formas progressivas da doença comparadas às formas recorrente-remitentes. Costello *et al.* (65) ao acompanhar durante dois anos 50 pacientes após o primeiro episódio de NO, observaram que os pacientes que evoluíram para esclerose múltipla clinicamente definida apresentaram diminuição progressiva da espessura da camada de fibras nervosas da retina, sugerindo atividade contínua da doença mesmo na ausência de novo surto de NO.

2.2 Alterações assintomáticas da visão em portadores de esclerose múltipla

Alterações visuais assintomáticas foram detectadas por Kahana *et al.* (66) em 1967, em 41% dos portadores de EM. Os autores observaram tendência para a desmielinização progressiva das vias ópticas no curso da EM, muitas vezes não percebidas pelos pacientes e apenas descobertas por meio de exame fundoscópico (palidez do disco óptico) ou de exames da função visual (acuidade visual, testes de visão cromática e campo visual).

Os estudos seguintes, explorando esta forma de doença assintomática, confirmaram estes achados (12-26). Galvin *et al.* (67) avaliaram, através de campimetria de duplo-flash, 11 portadores de EM sem alterações ao exame fundoscópico e sem história de NO e 12 portadores de EM com história de NO e encontraram alteração em nove pacientes do grupo sem história de NO. Maior tempo de doença foi associado a maior grau de alteração ao exame de duplo-flash. Zeese (68) encontrou alteração da resposta do potencial evocado visual em 75% dos 30 portadores de EM sem história de NO. Honan *et al.* (69), numa série de 58 portadores de EM (19 sem história de NO e 39 com história de NO) avaliaram a visão cromática, sensibilidade ao contraste e potencial visual evocado destes pacientes e encontraram alterações da sensibilidade ao contraste em seis (31,6%) casos, alterações da visão cromática em cinco (26,3%) casos e alterações do potencial visual evocado em quatro (21%) casos do grupo de pacientes sem história de NO. Leys *et al.* (18) estudaram a função visual através de potencial visual evocado e de teste de sensibilidade ao contraste de 18 portadores de EM com acuidade visual 20/20 e encontraram potencial evocado alterado em 94% dos olhos enquanto a sensibilidade ao contraste estava alterada em 50% dos casos. Polizzi *et al.* (20) estudaram o campo visual, a visão cromática e o potencial visual evocado de 16 portadores de EM sem história de NO e sem queixas visuais e encontraram alterações significativas da perimetria de alta resolução e do teste de visão cromática comparados aos resultados do grupo controle. No grupo de portadores de EM sem história de EM houve alteração no eixo azul-amarelo em 11 pacientes enquanto cinco pacientes apresentaram alterações inespecíficas. Lycke *et al.* (21)

também observaram o mesmo padrão de alteração à perimetria de alta resolução ao avaliar 16 portadores de EM sem história de NO e sem queixas visuais.

Sisto *et al.* (24) avaliaram o envolvimento visual subclínico em 11 portadores de EM através de imagem por ressonância magnética (IRM), potencial evocado visual, campo visual e sensibilidade ao contraste. Todos os pacientes apresentavam acuidade visual 20/20. Dezesesseis olhos (72,7%) de oito pacientes mostraram envolvimento das vias ópticas à IRM, enquanto o potencial evocado visual estava alterado em 12 olhos (54,4%). Anormalidades do campo visual foram encontradas em 50% dos pacientes sendo quase todos os defeitos de campo visual difusos, enquanto a sensibilidade ao contraste estava alterada em 77,1%.

O *Optic Neuritis Study Group* (70) avaliou o olho contralateral ao acometido pela NO e encontrou acuidade visual alterada em 13,8% dos olhos, sensibilidade ao contraste alterada em 15,4%, alteração da visão cromática em 21,7% e campo visual alterado em 48% dos olhos.

Dados recentes obtidos de estudos de imagens por ressonância magnética indicam que a atrofia cerebral começa em estágios iniciais da doença sem progressão concomitante da incapacidade funcional (71). Esta observação sugere que abaixo de certo limiar, mecanismos compensatórios mantêm a função neurológica preservada (72) e sustenta o achado de perda axonal em mais de 82% dos portadores de EM sem relato de sintomas neurológicos (73). Estudos de imagens através da OCT têm mostrado redução significativa da espessura da camada de fibras da retina em portadores de EM sem história de NO (62-65). Estes achados também sustentam a ocorrência de perda axonal precoce na via óptica anterior em portadores de EM, mesmo sem história clínica de NO.

Diferentes exames têm sido empregados na investigação da função do nervo óptico em portadores de EM, mesmo em pacientes sem história prévia de neurite óptica. O presente estudo, diferentemente dos anteriormente publicados, compara em um mesmo grupo de portadores de EM, o envolvimento assintomático do campo visual, da visão cromática, da sensibilidade ao contraste e da acuidade visual; correlacionando as anormalidades visuais assintomáticas com a apresentação inicial da doença, sua forma clínica, seu tempo de duração, número de surtos no curso da doença e estado de incapacidade funcional dos portadores.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O objetivo deste estudo é determinar a frequência e as características das alterações visuais assintomáticas em pacientes com EM.

3.2 Específicos

1. Determinar possíveis fatores associados à ocorrência de alterações assintomáticas da visão na EM;
2. Comparar a frequência e as características das alterações visuais em pacientes portadores de EM sem sintomas visuais e sem história prévia de neurite óptica com as observadas em portadores de EM com história de neurite óptica.

4 PARTICIPANTES E MÉTODOS

Este é um estudo observacional e seccional aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, sob o parecer nº ETIC 84/05. Todos os participantes deste estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) antes da realização das avaliações.

4.1 Participantes

4.1.1 Pacientes

No período de março a dezembro de 2006, foram avaliados 127 portadores de EM clinicamente definida (EMCD) pelos critérios de Poser *et al.* (77), com qualquer forma evolutiva da doença de acordo com a classificação de Lublin e Reingold (2) e escore menor que sete na Escala Expandida de Incapacidade Funcional (EDSS) (APÊNDICE B) (78). Todos os pacientes eram procedentes do Centro de Investigação de Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM MINAS-UFMG), do Departamento de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais).

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de exclusão:

1. Pacientes com distúrbios motores oculares.
2. Pacientes com tremor ou outros distúrbios de movimentos que prejudicassem a avaliação das funções visuais.
3. História prévia ou atual de doenças oftalmológicas.
4. Presença de evidências de qualquer outra doença neuro-oftalmológica detectadas ao exame clínico.
5. História prévia ou atual de outras doenças neurológicas.
6. Presença de doença sistêmica que possa ocasionar alterações visuais.
7. História de NO iniciada há menos de seis meses.
8. Pacientes com EDSS maior ou igual a sete

Os portadores de EM elegíveis para o estudo foram distribuídos em dois grupos:

- Pacientes com história prévia de NO. Neste grupo, os olhos adelfos foram excluídos da análise.
- Pacientes sem história prévia de NO e sem queixas visuais.

4.2 Métodos

4.2.1 Protocolo de atendimento

Para a realização deste projeto de pesquisa foi elaborado um protocolo de atendimento aos integrantes do estudo contendo:

- Identificação do indivíduo
- Dados clínico-epidemiológicos (sexo, idade, cor da pele, tempo de evolução da doença, forma evolutiva da doença, número de surtos durante o primeiro ano e durante os três e cinco primeiros anos da doença)
- Critérios de exclusão
- Critérios diagnósticos de NO e suas características (presença de dor ocular ou periorbitária e correlação com a baixa de visão, presença de sintomas agravantes, duração da baixa de visão e tratamento utilizado)
- Dados do exame neuro-oftalmológico

Para evitar que a fadiga prejudicasse o desempenho dos portadores de EM nos exames realizados, a avaliação foi realizada em dois dias com intervalo menor que cinco dias entre o primeiro e o segundo dia de avaliação. No primeiro dia de avaliação, foi realizada coleta das assinaturas do TCLE, anamnese dirigida segundo o protocolo de pesquisa, exame neuro-oftalmológico e determinação do EDSS dos portadores de EM. No segundo dia, foram realizados os exames complementares teste de visão cromática, sensibilidade ao contraste e campo visual computadorizado.

Para a caracterização da neurite óptica desmielinizante, foi estabelecido o critério clínico de baixa de visão subaguda com período de duração maior que 24

horas. Pacientes com história de NO iniciada nos seis meses que precederam o exame neuro-oftalmológico foram excluídos para evitar a influência da alteração visual transitória ocasionada pelo surto de NO nos resultados desta pesquisa (79).

4.2.2 Avaliação neurológica

Os integrantes deste estudo foram submetidos à anamnese e ao exame neurológico objetivo. O nível de incapacidade dos pacientes foi determinado através do EDSS (APÊNDICE B).

O EDSS é o principal instrumento de avaliação do impacto neurológico da EM. Esta escala quantifica o nível de incapacidade do paciente detectado ao exame clínico, baseado num escore total (zero a 10) derivado de oito sistemas funcionais (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, intestinal e vesical, visual, cerebral e outros) e o combina com a distância de deambulação e a necessidade de auxílio/repouso para deambular (78).

Os pacientes com EDSS maior ou igual a sete (restritos à cadeira de rodas; conseguem dar alguns passos; mantém algum uso efetivo dos membros superiores) foram excluídos devido ao alto nível de incapacidade que poderia interferir no desempenho dos exames complementares.

4.2.3 Avaliação neuro-oftalmológica

A avaliação clínica oftalmológica incluiu:

- A. Medida da acuidade visual corrigida com optotipos de Snellen. Foi realizada conversão para o equivalente LogMAR - logaritmo do mínimo ângulo de resolução - para a obtenção da média da acuidade visual dos grupos e realização dos cálculos estatísticos (80).
- B. Biomicroscopia do segmento anterior do olho, usando lâmpada de fenda modelo Haag-Streit, inicialmente com a pupila dinâmica em um segundo momento, sob midríase obtida pela instilação de duas gotas de colírio de tropicamida 1%;
- C. Medida da pressão intraocular com tonômetro de aplanção de Goldmann, modelo Haag-Streit;
- D. Oftalmoscopia binocular indireta sob midríase.

Os seguintes critérios de normalidade foram utilizados:

- A acuidade visual foi considerada normal se o valor LogMAR foi inferior a zero (equivalente Snellen 20/20) (34).
- Ausência de qualquer alteração ao exame biomicroscópico.
- Pressão intraocular dentro dos valores da normalidade conforme estabelecidos por Calixto (81).

O fundo de olho foi considerado como normal, atrofia do disco óptico ou edema do disco óptico.

Os exames seguintes foram realizados com avaliação monocular individual e após melhor correção possível da acuidade visual.

A. Exame da visão cromática pelas Lâminas de Ishihara

O teste de visão cromática pelas lâminas de Ishihara foi realizado testando 10 lâminas da *Tenth Completely Revised Edition* (Nippon Isho Shuppan and Co. LTD, Tokyo, Japan, 1996). O exame foi considerado anormal em caso de erro ou impossibilidade de leitura de uma ou mais lâminas (82).

B. Exame da visão cromática de Farnsworth-Munsell 100-hue

O teste de *Farnsworth-Munsell 100-hue* (FM-100) examina a habilidade de discriminação das cores em qualquer eixo visual. É composto por 85 pastilhas de plástico preto com selos coloridos, de diferentes valores cromáticos aderidos no centro de uma de suas faces. Estas pastilhas são distribuídas em quatro caixas e cada uma das pastilhas possui no verso um número para que o examinador possa determinar a pontuação do paciente (83). Em cada caixa, a primeira e a última pedra são fixas. A primeira caixa contém tons que variam do rosa ao amarelo (pedra 85 a 21), a segunda caixa do amarelo ao verde (pedra 22 a 42), a terceira do verde ao azul (pedra 43 a 63) e a quarta caixa do azul ao rosa (pedra 64 a 84).

O teste FM-100 foi aplicado em cada olho separadamente com correção visual para perto, sob iluminação ambiente uniforme acima de 85cd/m^2 , a uma distância aproximada de 50cm das caixas (83). Foi testado primeiro o olho com pior acuidade visual seguido do olho contralateral, com o objetivo de minimizar o efeito de aprendizagem.

Para o cálculo do índice total de erros (ITE) foi utilizada a Planilha *Farnsworth 100 Hue MS-Excel Template for Scoring* (Richmond Products) que determina a representação gráfica dos resultados, formando o diagrama de visão cromática. O ITE é a soma dos erros da posição de cada pastilha, conforme fórmula desenvolvida por Kinnear (84).

Para efeitos de classificação dos resultados, foi utilizado o critério adotado pelo *Optic Neuritis Study Group*: a raiz quadrada do ITE maior que 10,5 indica discriminação cromática alterada (39). Os exames classificados como anormais foram analisados e o eixo do defeito visual foi determinado. Neste estudo, foi adotado o método de Smith (85), modificado pelo *Optic Neuritis Study Group* (39), para a determinação da polaridade e do eixo visual.

C. Teste de sensibilidade ao contraste

Para a avaliação da sensibilidade ao contraste foi utilizado o teste *Low-Contrast Sloan Letters Charts* (LCSLC) (*Sloan Charts; Precision Vision, La Salle, IL*). O teste LCSLC tem formato padronizado baseado nas lâminas de Bailey-Lovie e do estudo ETDRS (“Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”) empregadas para medida da acuidade visual nos ensaios terapêuticos em oftalmologia (85,86). Cada lâmina corresponde a um nível de contraste diferente (preto variando tons de cinza

em fundo branco) com 60 letras distribuídas em 12 linhas que diminuem seu tamanho progressivamente.

Cada olho foi testado separadamente com correção visual para longe, a uma distância de dois metros em um ambiente com iluminação uniforme (maior que 85cd/m^2) (55). Neste estudo foram utilizadas as lâminas com 100%, 5%, 1,25% e 0,6% de contraste. Para cada lâmina, foi considerado o número de letras identificadas corretamente.

Na lâmina com 100% de contraste escores menores que 53 (equivalente Snellen 20/20) foram considerados alterados. Nas demais lâminas estes valores derivaram dos dados do grupo controle deste estudo, que foi pareado para sexo, raça e idade (IC 95%). O grupo controle foi composto por 30 voluntários sadios sem queixas visuais, recrutados entre acompanhantes dos pacientes, acadêmicos e funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. O grupo controle foi selecionado de acordo com os seguintes critérios de exclusão:

1. Presença de história ou evidências objetivas de doenças neurológicas ou oftalmológicas.
2. Presença de doença sistêmica que possa ocasionar alteração visual.
3. Acuidade visual corrigida inferior a 20/20.

Nestas lâminas foram utilizados os seguintes critérios de normalidade, que derivaram do grupo controle:

- Lâmina com 5% de contraste: número de acertos maior ou igual a 48;
- Lâmina com 1,25% de contraste: número de acertos maior ou igual a 33;
- Lâmina com 0,6% de contraste: número de acertos maior ou igual a três.

D. Campo visual computadorizado de Humphrey

O estudo do campo visual foi realizado no aparelho *Humphrey* (programa 30-2, *SITA fast algorithm*) com as seguintes especificações: (1) cúpula branca com luminância de fundo de 31,5 apostib; (2) exame dos 30 graus centrais; (3) estímulo com projeção direta na retina; (4) estímulo de tamanho III de Goldmann; (5) variação da luminosidade de estímulo de 40 a 0 decibéis; (6) controle automático da fixação ocular através da visualização no monitor. Os resultados foram apresentados em escala de símbolos cinza e numérica, com índices de confiabilidade, gráfico de

comparação, índices globais e indicador de nível de defeito. A correção óptica utilizada foi a refração do paciente para perto.

As seguintes condições foram utilizadas para determinar a elegibilidade do campo visual de cada participante do estudo:

- Índice de confiabilidade dentro dos valores normais
 - perda de fixação menor que 20%,
 - erros falso-positivo e falso-negativo menores que 33%

Cada campo visual foi avaliado e classificado como normal ou alterado, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Optic Neuritis Study Group*, em 1993 (34). Os exames classificados como alterados foram subclassificados como alteração predominantemente difusa ou localizada. Nos casos de perda localizada, a localização principal da perda do campo visual foi definida. A perda de sensibilidade foi classificada como mínima (*mean deviation* entre -3,0 e -6,0 dB), moderada (*mean deviation* entre -6,0 e -20,0 dB), ou severa (*mean deviation* maior que -20,0 dB).

4.2.4 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva para cada exame complementar separadamente e calculadas medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, desvio-padrão) para as variáveis quantitativas. A avaliação das variáveis qualitativas foi feita através do teste de proporções de Fisher. Antes da realização dos testes de comparação de grupos, foram realizados testes para verificação da distribuição das variáveis. Os resultados indicavam que as variáveis não possuíam distribuição normal, portanto, na comparação das variáveis contínuas foram realizados testes não-paramétricos. Para a comparação de dois grupos independentes, foi realizado o teste de Mann-Whitney enquanto para comparação de mais de dois grupos independentes, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. Para avaliar a existência de correlação entre os testes *Farnsworth-Munsell 100-hue*, teste de sensibilidade ao contraste e as variáveis clínico-epidemiológicas (idade, número de surtos durante o primeiro ano e durante os três e cinco primeiros anos da doença, EDSS) foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Em todos os testes, foi utilizado um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas usando o software estatístico SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Foram avaliados 127 pacientes portadores de EM, sendo que 69 preencheram os critérios de seleção conforme definidos anteriormente. Cinquenta e oito pacientes foram excluídos, sendo 13 (22%) devido a distúrbios motores oculares; 11 (19%) devido a neurite óptica com início há menos de seis meses do exame clínico; sete (12%) devido à presença de hipertensão arterial crônica e não controlada; seis (10%) devido a EDSS maior que sete; cinco (9%) por glaucoma; quatro (7%) pela presença de diabetes melitus tipo 1; três (5%) devido a história de trauma ocular; dois (3%) por tremor cefálico e um (2%) paciente devido a retinocoroidite por toxoplasmose, enquanto seis (10%) por terem recusado a concluir os exames agendados para o segundo dia de avaliação.

5.1 Análise descritiva da população estudada

Dos 69 pacientes portadores de EM incluídos no estudo, 40 pacientes não possuíam história de NO nem queixa visual passada ou presente, enquanto 29 pacientes apresentavam história prévia de no mínimo um episódio de NO no curso de sua doença. No grupo de pacientes com história de NO, 26 (88,6%) eram do sexo feminino e três (11,4%) do sexo masculino, enquanto no grupo sem história de NO havia 30 (75%) mulheres e 10 (25%) homens e no grupo controle ($n = 14$) havia 11 (78,6%) mulheres e três (21,4%) homens. A idade variou de 21 a 56 anos (mediana = 43, média = 40 anos \pm 9,7 anos) no grupo com história de NO, entre 19 a 60 anos (mediana = 37,5, média = 38,3 anos \pm 11,2 anos) no grupo sem história de NO e entre 22 a 59 anos (mediana = 34, média = 37,2 \pm 12,7 anos) no grupo controle. No grupo de pacientes com história de NO, 17 (58,6%) eram brancos e 12 (41,4%) não-brancos enquanto no grupo sem história de NO, 29 (72,5%) eram brancos e 11 (27,5%) não-brancos. Não houve diferença significativa em relação ao sexo ($p=0,124$), idade ($p=0,537$) e raça ($p=0,227$) entre os grupos. A tabela 1 mostra as características demográficas da população estudada.

Tabela 1
Características demográficas da população estudada

	Pacientes com NO n (%)	Pacientes sem NO n (%)	Controle n (%)	p*
Sexo				
Masculino	3 (11,4)	10 (25)	3 (21,4)	0,124
Feminino	26 (88,6)	30 (75)	11 (78,6)	
Raça				
Branca	17 (58,6)	29 (72,5)	10 (71,4)	0,227
Não-branca	12 (41,4)	11 (27,5)	4 (28,6)	
Idade (anos)				
Média (DP)	40 (9,7)	38,3 (11,2)	37,2 (12,7)	0,537
Mediana	43	37,5	34	
Faixa	21-56	19-60	22-59	

DP: desvio padrão

NO: neurite óptica

*Teste Qui-quadrado para as variáveis sexo e raça; e Mann-Whitney para a variável idade.

A forma clínica inicial da EM foi recorrente-remitente em 27 (96,4%) pacientes e progressiva em dois (3,6%) pacientes no grupo com história de NO; e remitente-recorrente em 31 (77,5%) e progressiva em nove (22,5%) dos pacientes sem história de NO. A mediana do EDSS no grupo com história de NO foi três (média=3; dp=1,5) enquanto no grupo sem história de NO foi 3,5 (média=3,5; dp=1,9). A duração da doença entre seu sintoma inicial e nossa avaliação foi menor ou igual a 12 meses em cinco (17,2%) pacientes, entre 13 e 60 meses em dois (6,9%) e maior que 60 meses em 22 (75,9%) pacientes enquanto no grupo sem história de NO a duração da doença foi menor ou igual a 12 meses em oito (20%) pacientes, entre 13 e 60 meses em quatro (10%) pacientes e maior que 60 meses em 28 (70%) pacientes (Tabela 2).

Tabela 2
Características clínicas dos portadores de esclerose múltipla

	Pacientes com neurite óptica n (%)	Pacientes sem neurite óptica n (%)	p*
Forma clínica ao início da doença			
Recorrente-remitente	27 (96,4)	31 (77,5)	0,03
Progressiva	2 (3,6)	9 (22,5)	
Tempo de evolução da doença			
Menor que 12 meses	5 (17,2)	8 (20)	0,846
Entre 13 e 60 meses	2 (6,9)	4 (10)	
Maior que 60 meses	22 (75,9)	28 (70)	
EDSS			
Média (DP)	3 (1,5)	3,5 (1,9)	0,063
Mediana	3	3,5	
Faixa	1 – 6	0 - 6,5	

NO: neurite óptica

DP: desvio padrão

*Teste Qui-quadrado para as variáveis forma clínica ao início da doença e tempo de evolução; Mann-Whitney para a variável EDSS.

5.2 Anormalidades objetivas ao exame neuro-oftalmológico

Todos os portadores de EM apresentavam exame biomicroscópico e tonometria de aplanção normais, cumprindo os critérios do estudo.

Os pacientes do grupo com história de NO apresentaram pior acuidade visual (média=0,042; DP=0,1) que os pacientes do grupo sem história de NO (média=0,029; dp=0,1), mas esta diferença não foi significativa ($p=0,199$). Apenas um paciente do grupo com história de NO apresentou acuidade visual de percepção luminosa, em um olho. Alteração da acuidade visual foi observada em 25% (n=11) dos olhos no grupo de pacientes com história de NO e em 22,5% (n=18) dos olhos no grupo sem história de NO ($p=0,553$).

Defeito pupilar aferente relativo (DPAR) foi observado em oito (6,4%) pacientes, sendo cinco (11,6%) do grupo com história de NO e três (3,8%) do grupo sem história de NO. Esta diferença não foi significativa ($p=0,131$).

Atrofia do disco óptico foi encontrada ao exame fundoscópico em 58 olhos, sendo 24 (30%) no grupo sem história de NO e 34 (77,3%) no grupo com história de NO (Tabela 3) ($p<0,0001$). Nenhum paciente apresentou edema do disco óptico à avaliação.

Tabela 3
Características das alterações ao exame neuro-oftalmológico

	Média	Mediana	DP	Faixa	p^*
AV LogMAR					
NO Pacientes com história de	0,0423	0	0,1	-0,1 - 0,48	0,1993
NO Pacientes sem história de	0,0288	0	0,1	-0,1 - 0,6	
	n	%			
DPAR					
NO Pacientes com história de	5	11,6			0,131
NO Pacientes sem história de	3	3,8			
Atrofia de disco óptico					
NO Pacientes com história de	34	77,3			0,0001
NO Pacientes sem história de	24	30			

AV: acuidade visual, NO: neurite óptica, DPAR: defeito pupilar aferente relativo, DP: desvio padrão
*Teste Mann-Whitney para a variável AV LogMAR, e teste de proporções de Fisher para DPAR e atrofia de disco óptico

5.3 Anormalidades da visão cromática

- Exame de visão cromática pelas Lâminas de Ishihara

O exame da visão cromática através das Lâminas de Ishihara (Tabela 4), demonstrou anormalidade em 12 olhos (27,3%) do grupo com história de NO e em oito olhos (10%) do grupo sem história de NO ($p=0,002$). A média de acertos do grupo com história de NO foi 8,7 lâminas ($dp=2,7$) enquanto no grupo sem história de NO foi 9,6 ($dp=1,5$) ($p=0,011$).

Tabela 4

Análise descritiva do exame de visão cromática através das Lâminas de Ishihara

	Média	Mediana	DP	Faixa	p^*
Pacientes com história de NO	8,7	10	2,7	0 - 10	0,011
Pacientes sem história de NO	9,6	10	1,5	2 - 10	

NO: neurite óptica
DP: desvio padrão
*Teste Mann-Whitney

▪ Exame de visão cromática pelo Teste de Farnsworth-Munsell 100-hue

O teste de Farnsworth-Munsell 100-hue (FM-100) demonstrou ITE maior no grupo com história de NO (média=200,32, dp=116,2) que no grupo sem história de NO (média=179,05, dp=134,4). Estas diferenças não foram significativas ($p=0,146$) (Tabela 5).

No grupo de pacientes com história de NO o teste foi anormal em 77,3% (34 olhos), enquanto o grupo sem história de NO em 68,8% (55 olhos) (Tabela 6). Estas diferenças não foram significativas entre o grupo com história de NO e o grupo sem história de NO ($p=0,313$).

Tabela 5

Análise descritiva do índice total de erros ao exame Farnsworth-Munsell 100-hue

	Média	Mediana	DP	Faixa	p^*
Pacientes com história de NO	200,32	184	116,2	56-636	0,146
Pacientes sem história de NO	179,05	152	134,4	16-949	

NO: neurite óptica

DP: desvio padrão

O valor de p refere-se ao teste Mann-Whitney.

Tabela 6
Discriminação cromática ao exame Farnsworth-Munsell 100-hue

	Normal		Alterado		<i>p</i> *
	N	%	n	%	
Pacientes com história de NO	10	22,7	34	77,3	0,313
Pacientes sem história de NO	25	31,3	55	68,8	

NO: neurite óptica

*Teste Qui-quadrado.

A maioria dos defeitos cromáticos encontrados nos dois grupos de portadores de EM foi discromatopsia não seletiva (58,8% no grupo com história de NO, 47,5% no grupo sem história de NO), seguidos por defeitos no eixo azul-amarelo (26,5%, 11,3%, respectivamente) e por alterações no eixo vermelho-verde (14,7% e 10%, respectivamente) (Tabela 7). Estas diferenças não foram significativas ($p=0,821$). A figura 1 ilustra o resultado de um defeito visual no eixo azul-amarelo e a figura 2 demonstra defeito no eixo vermelho-verde.

Tabela 7
Tipo de defeito visual no teste Farnsworth-Munsell 100-hue

	Eixo azul-amarelo n (%)	Eixo vermelho-verde n (%)	Não seletivo n (%)	<i>p</i> *
Pacientes com história de NO	9 (26,5)	5 (14,7)	20 (58,8)	0,821
Pacientes sem história de NO	9 (11,3)	8 (10)	38 (47,5)	

NO: neurite óptica

*Teste Qui-quadrado

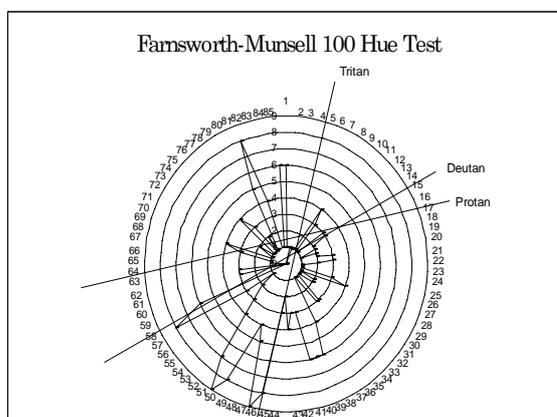


Figura 1 - Defeito visual no eixo azul-amarelo

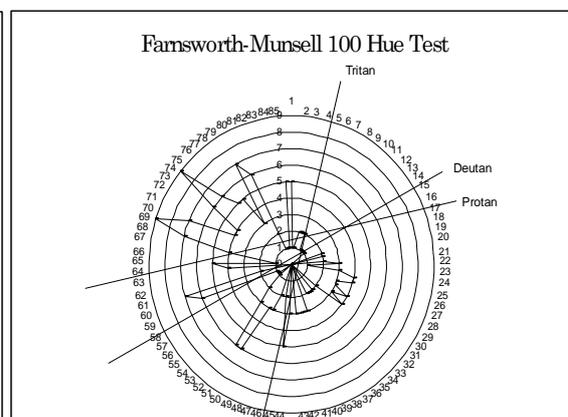


Figura 2 - Defeito visual no eixo vermelho-verde

Ao analisar a influência das variáveis clínico-epidemiológicas dos grupos de portadores de EM no ITE destes pacientes, o grupo de pacientes com história de NO não apresentou associação entre qualquer variável clínico-epidemiológica e o seu ITE no teste FM-100 (Tabela 8). No entanto, no grupo de portadores sem história de NO, o tempo de evolução da doença, a idade do primeiro sintoma da doença, a idade atual e o EDSS correlacionaram-se significativamente com o ITE do teste FM-100. Pacientes com maior tempo de evolução, idade maior ao primeiro sintoma da doença, idade atual maior e maior EDSS apresentaram valores mais elevados do ITE (Tabela 9).

Tabela 8

Coeficiente de correlação entre o índice total de erros e as variáveis clínico epidemiológicas

	<i>p</i>
Pacientes com história de NO	
Sexo	0,395
Idade	0,862
Raça	0,760
Forma evolutiva da doença	0,624
Tempo de evolução	0,812
Idade do primeiro sintoma	0,761
Número de surtos no primeiro ano	0,291
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,812
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,518
EDSS	0,213
Pacientes sem história de NO	
Sexo	0,408
Idade	0,000
Raça	0,309
Forma evolutiva da doença	0,123
Tempo de evolução	0,044*
Idade do primeiro sintoma	0,015*
Número de surtos no primeiro ano	0,500
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,837
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,297
EDSS	0,030*

NO: neurite óptica

* $p < 0,05$.

O valor de p refere-se ao teste Mann-Whitney para as variáveis sexo, raça, forma evolutiva e tempo de evolução e correlação de Spearman para as variáveis idade, idade do primeiro sintoma, número de surtos e EDSS.

Tabela 9

Fatores associados ao escore do teste Farnsworth-Munsell 100-hue em portadores de esclerose múltipla sem história de neurite óptica

	Média	Índice total de erros Mediana	DP	<i>p</i> *
Tempo de evolução				
Menor que 60 meses	135,830	114	62,06	0,044
Maior que 60 meses	197,570	172	152,25	
	<i>r</i>	<i>p</i> *		
Idade atual	0,461	0,000		
Idade do primeiro sintoma	0,272	0,015		
EDSS	0,2	0,03		

DP: desvio-padrão

*Teste Mann-Whitney para a variável tempo de evolução e correlação de Spearman para as variáveis idade, idade do primeiro sintoma e EDSS.

5.4 Anormalidades da sensibilidade ao contraste

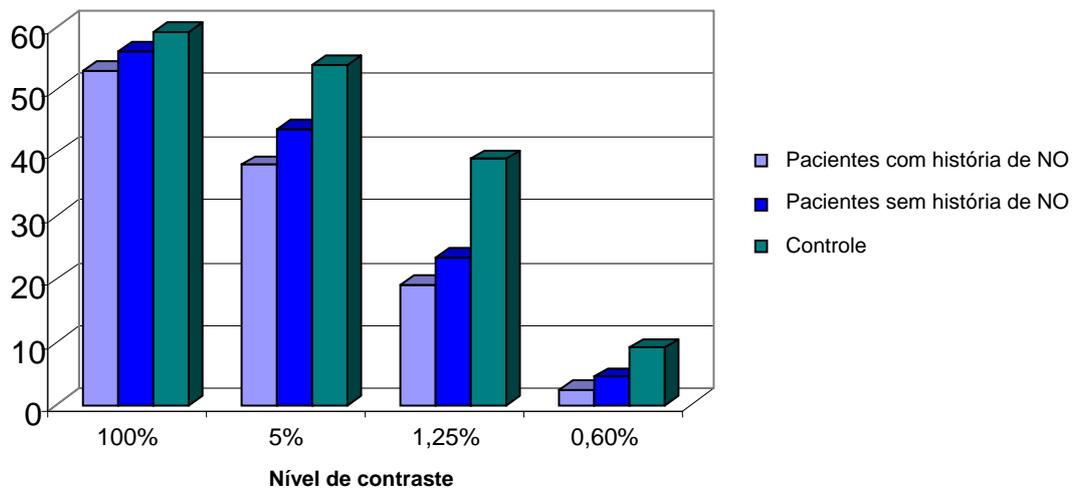
A sensibilidade ao contraste foi significativamente menor nos pacientes com história de NO que naqueles sem história de NO ($p < 0,0001$) (Tabela 10, Gráfico 1).

Tabela 10

Escore médio nas lâminas com 100%, 5%, 1,25% e 0,6% de contraste

Lâminas	Mediana	Média	DP	Faixa
100% de contraste				
Pacientes com história de NO	56	52,82	11,24	0-60
Pacientes sem história de NO	60	56,16	7,74	18-60
Controle	60	59,29	1,76	54-60
5% de contraste				
Pacientes com história de NO	42,5	37,84	13,73	0-55
Pacientes sem história de NO	48	43,83	12,68	0-59
Controle	54,5	53,79	3,44	47-60
1,25% de contraste				
Pacientes com história de NO	22	18,68	12,32	0-35
Pacientes sem história de NO	26	23,33	13,54	0-44
Controle	37,5	38,82	4,16	33-47
0,6% de contraste				
Pacientes com história de NO	1	1,89	2,76	0-12
Pacientes sem história de NO	1	4,33	6,49	0-25
Controle	5,5	9,21	6,99	4-28

DP: desvio padrão
 NO: neurite óptica
 $p < 0,01$ (Teste Kruskal-Wallis)

**Gráfico 1** - Escore médio em cada nível de contraste avaliado

Alteração na leitura da lâmina com 100% de contraste foi observada em 34% dos olhos com história de NO, em 20% dos olhos dos portadores de EM sem história de NO. Na lâmina com 5% de contraste a proporção de exames alterados aumentou para 80% e 51,2% para o grupo de pacientes com história de NO e sem história de NO, respectivamente. Exame usando a lâmina com 1,25% de contraste revelou a maior proporção de exames alterados nos grupos dos portadores de EM (93% e 72,5% no grupo com história de NO e no grupo sem história de NO, respectivamente). Na lâmina com 0,6% de contraste o grupo com história de NO apresentou alteração em 77% dos olhos, enquanto o grupo sem história de NO em 67,5% (Tabela 11 e Gráfico 2). A diferença das proporções de exames alterados com a lâmina de 100% de contraste e com a lâmina de 0,6% de contraste não foi significativa entre os grupos com e sem história de NO ($p=0,083$ e $p=0,251$, respectivamente), mas foram significativas entre os grupos com e sem história de NO e o grupo controle ($p=0,001$). O exame com as lâminas de 5% e 1,25% de contraste demonstrou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes estudados ($p<0,0001$).

Tabela 11

Proporção de exames alterados ao testes de sensibilidade ao contraste

	Normal n (%)	Alterado n (%)	p^*
100% de contraste			
Pacientes com história de NO	29 (66)	15 (34)	0,083
Pacientes sem história de NO	64 (80)	16 (20)	
5% de contraste			
Pacientes com história de NO	9 (20)	35 (80)	0,002
Pacientes sem história de NO	39 (49)	41 (51)	
1.25% de contraste			
Pacientes com história de NO	3 (7)	41 (93)	0,006
Pacientes sem história de NO	22 (27,5)	58 (72,5)	
0.6% de contraste			
Pacientes com história de NO	10 (23)	34 (77)	0,251

Pacientes sem história de		
NO	26 (32,5)	54 (67,5)

NO: neurite óptica
*Teste Qui-quadrado

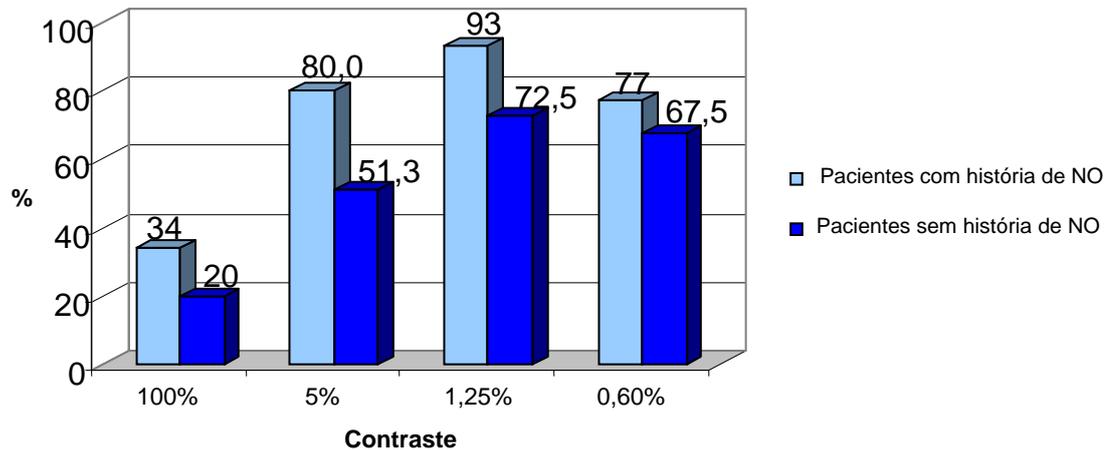


Gráfico 2 - Proporção de exames alterados ao exame de sensibilidade ao contraste

Ao analisar a associação entre os escores dos testes de sensibilidade ao contraste dos portadores de EM com as variáveis clínico-epidemiológicas, para o grupo de pacientes com história de NO observamos ausência de associação entre qualquer fator e a performance do paciente no teste de sensibilidade ao contraste, em qualquer uma das lâminas (Tabela 12). No grupo de portadores sem história de NO, o sexo, a idade atual, a raça, a forma evolutiva da doença, a idade do primeiro sintoma e o EDSS se associaram ao escore do teste de sensibilidade ao contraste em pelo menos uma das quatro lâminas (Tabela 13). O sexo feminino foi associado a pior resultado no teste de sensibilidade ao contraste nas lâminas de 100%, 5% e 1,25% de contraste ($p=0,004$, $p=0,027$, $p=0,022$, respectivamente), enquanto a cor da pele branca foi associada a pior desempenho apenas na lâmina de 0,6% de contraste ($p=0,011$). A forma evolutiva progressiva correlacionou-se a piores pontuações nas lâminas de 5% e 1,25% de contraste ($p=0,024$ e $p=0,030$, respectivamente). Idade maior ao primeiro sintoma da doença e maior EDSS foram associados aos piores resultados do teste nas lâminas de 5%, 1,25% e 0,6% enquanto maior idade atual, nas lâminas de 5% e 0,6% ($p<0,05$).

Tabela 12

Coeficiente de correlação entre sensibilidade ao contraste
e variáveis clínico-epidemiológicas

	CONTRASTE			
	100% <i>p</i>	5% <i>p</i>	1,25% <i>p</i>	0,6% <i>p</i>
Pacientes com história de NO				
Sexo	0,695	0,853	0,683	0,414
Idade	0,198	0,456	0,772	0,965
Raça	0,792	0,644	0,886	0,125
Forma evolutiva da doença	0,683	0,707	0,452	0,525
Tempo de evolução	0,269	0,418	0,934	0,753
Idade do primeiro sintoma	0,272	0,804	0,992	0,966
Número de surtos no primeiro ano	0,794	0,506	0,536	0,152
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,500	0,372	0,339	0,158
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,606	0,602	0,317	0,210
EDSS	0,067	0,101	0,084	0,074
Pacientes sem história de NO				
Sexo	0,004	0,027*	0,022*	0,328
Idade	0,856	0,038*	0,096	0,001*
Raça	0,529	0,185	0,066	0,011*
Forma evolutiva da doença	0,419	0,024*	0,030*	0,082
Tempo de evolução	0,351	0,564	0,508	0,251
Idade do primeiro sintoma	0,653	0,045*	0,029*	0,026*
Número de surtos no primeiro ano	0,867	0,519	0,871	0,970
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,693	0,428	0,459	0,238
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,592	0,199	0,220	0,420
EDSS	0,289	0,021*	0,005*	0,003*

NO: neurite óptica

* $p < 0,05$.

Teste Mann-Whitney para as variáveis sexo, raça, forma evolutiva e tempo de evolução; e correlação de Spearman para as variáveis idade, idade do primeiro sintoma, número de surtos e EDSS.

Tabela 13

Fatores associados ao escore do teste de sensibilidade ao contraste em portadores de esclerose múltipla sem história de neurite óptica

	Contraste			
	100%	5%	1,25%	0,6%
Sexo				
<i>Feminino</i>				
Média	52,46	37,41	18,90	2,00
Mediana	56,00	42,00	24,00	1,00
DP	11,81	14,28	12,39	2,87
<i>Masculino</i>				
Média	59,65	49,25	29,25	4,75
Mediana	60,00	50,00	32,00	2,00
DP	0,81	5,39	10,31	5,70
<i>p</i>	0,004*	0,027*	0,022*	0,328
Raça				
<i>Branca</i>				
Média	55,47	42,53	21,67	3,55
Mediana	60,00	47,00	25,50	1,00
DP	8,76	13,96	13,62	6,23
<i>Não-branca</i>				
Média	58,00	47,23	27,68	6,36
Mediana	60,00	49,50	33,00	3,50
DP	3,46	7,70	12,60	6,86
<i>p</i>	0,529	0,185	0,066	0,011*
Forma evolutiva				
<i>Remitente-recorrente</i>				
Média	56,79	45,18	24,89	4,94
Mediana	60,00	50,00	29,00	2,00
DP	6,22	11,58	13,39	6,93
<i>Progressiva</i>				
Média	54,00	39,17	17,94	2,22
Mediana	59,50	44,50	23,50	0,50
DP	11,53	15,37	13,02	4,15
<i>p</i>	0,42	0,024*	0,030*	0,082
Idade atual				
<i>r</i>	-0,02	-0,23	-0,19	-0,36
<i>p</i>	0,86	0,04*	0,10	0,00*
Idade do primeiro sintoma				
<i>r</i>	-0,05	-0,22	-0,24	-0,25
<i>p</i>	0,653	0,045*	0,029*	0,026*
EDSS				
<i>r</i>	-0,122	-0,262	-0,315	-0,330
<i>p</i>	0,289	0,021*	0,005*	0,003*

* $p < 0,05$. Teste Mann-Whitney para as variáveis sexo, raça e forma evolutiva; e correlação de Spearman para as variáveis idade atual, idade do primeiro sintoma e EDSS.

5.5 Anormalidades do campo visual

Alterações do campo visual foram mais frequentemente encontradas em olhos de pacientes com EM e história prévia de NO que em pacientes sem história prévia de NO (35 olhos ou 79,5%; 50 olhos ou 61,5%, respectivamente). Estas diferenças foram significativas ($p < 0,0001$).

As alterações campimétricas mais frequentemente observadas no grupo de portadores de EM com história de NO foram os defeitos difusos em 63% (22 olhos) dos olhos, enquanto os defeitos localizados de vários tipos foram encontrados em 13 olhos (27%) (Tabela 14). No grupo de pacientes sem história de NO, 30 olhos (60%) apresentaram defeito difuso e 20 olhos (40%) defeitos localizados. As diferenças dos tipos de defeito visual encontrados não foram significativas ($p = 0,123$).

Tabela 14

Características do campo visual computadorizado de Humphrey em portadores de esclerose múltipla

	Pacientes com história de neurite óptica n (%)	Pacientes sem história de neurite óptica n (%)
Normal	9 (20,5)	30 (38,5)
Defeitos Difusos		
Mínimo	9 (20,5)	19 (24,4)
Moderado	13 (29,5)	8 (10,3)
Severo	0	3 (3,8)
Defeitos Localizados		
Mínimo		
Aumento da mancha cega	3 (6,8)	2 (2,6)
Paracentral	0	1 (1,3)
Múltiplos focos	5 (11,3)	5 (6,4)
Moderado		
Arqueado duplo	0	4 (5)
Degrau vertical	2 (4,5)	1 (1,3)
Grave		
Arqueado (superior / inferior)	1 (2,3)	0
Altitudinal	0	0
Central	0	0
Centrocecal	0	0
Degrau nasal	1 (2,3)	5 (6,4)
1 quadrante	0	0
3 quadrantes	0	0
Hemianópico	0	0
Rima periférica	1 (2,3)	0

A média do índice de sensibilidade do grupo com história de NO foi -5,48 (DP=4,75), enquanto do grupo sem história de NO foi -5,28 (DP=4,52) e do grupo controle foi -2,14 (SD=2,1) (Tabela 15). A diferença das médias do índice de sensibilidade não foi significativa entre o grupo com história de NO e o grupo sem história de NO ($p=0,527$).

Tabela 15

Índice de sensibilidade do campo visual computadorizado de Humphrey

	Média	Mediana	DP	Faixa
Pacientes com história de NO	-5,48	-4,79	4,76	-20,56 a 2,03
Pacientes sem história de NO	-5,28	-4,37	4,52	-23,61 a 0,34
Controle	-1,19	-1,3	0,99	-2,93 a 0,68

NO: neurite óptica

DP: desvio padrão

Valor de p refere-se ao teste Mann-Whitney ($p <$ que 0,0001 entre grupos com e sem história de NO e o grupo controle; $p=0,527$ entre o grupo com história de NO e o grupo sem história de NO)

Ao analisar a correlação entre a anormalidade do campo visual dos portadores de EM com as variáveis clínico-epidemiológicas, observou-se ausência de associação entre qualquer fator e a presença de anormalidade campimétrica no grupo com história prévia de NO (Tabela 16). No grupo de portadores sem história prévia de NO, apenas o EDSS associou-se à presença de alteração do campo visual ($p=0,025$).

Tabela 16.
Coeficiente de correlação entre anormalidades do campo visual e as variáveis clínico-epidemiológicas

	<i>p</i>
Pacientes com história de NO	
Sexo	0,427
Idade	0,909
Raça	0,404
Forma evolutiva da doença	0,725
Tempo de evolução	0,989
Idade do primeiro sintoma	0,300
Número de surtos no primeiro ano	0,855
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,092
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,389
EDSS	0,031
Pacientes sem história de NO	
Sexo	0,791
Idade	0,274
Raça	0,939
Forma evolutiva da doença	0,680
Tempo de evolução	0,274
Idade do primeiro sintoma	0,274
Número de surtos no primeiro ano	0,411
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,087
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,053
EDSS	0,025*

* $p < 0,05$

Teste Qui-quadrado para as variáveis sexo, raça, forma evolutiva e tempo de evolução; e correlação de Mann-Whitney para as variáveis idade, idade do primeiro sintoma, número de surtos e EDSS.

5.6 Frequência relativa das anormalidades visuais assintomáticas

A Tabela 17 e o Gráfico 3 mostram a proporção de exames alterados em cada grupo de pacientes, para cada exame realizado. Defeito pupilar aferente relativo foi a alteração encontrada em menor proporção de pacientes dos dois grupos (11,6% no grupo com história de NO e 3,8% no grupo sem história de NO). No grupo dos pacientes com história de NO, O DPAR foi seguido pela alteração da acuidade visual (25%), visão cromática avaliada pelas lâminas de Ishihara (27,3%) e sensibilidade ao contraste avaliada pela lâmina de 100% de contraste (34%). Presença de atrofia do disco óptico (81%), alteração da visão cromática avaliada

através do Farnsworth-Munsell 100-Hue (77,3%), alteração da sensibilidade ao contraste (80% na lâmina de 5% de contraste, 93% na de 1,25% de contraste e 77% na de 0,6% de contraste) e do campo visual (79%) foram mais freqüentes.

No grupo de pacientes sem história de NO, o DPAR foi seguido pela acuidade visual (22,5%), sensibilidade ao contraste avaliada pela lâmina de 100% de contraste (20%) e atrofia de disco óptico (30%). Alteração da visão cromática avaliada através do Farnsworth-Munsell 100-Hue (68,8%), da sensibilidade ao contraste (41,3% na lâmina de 5% de contraste, 72,5% na de 1,25% de contraste e 67,5% na de 0,6% de contraste) e do campo visual (61,5%) foram os exames que apresentaram as maiores proporções de alteração (Tabela 16).

Tabela 17

Proporção de exames alterados nos grupos de pacientes estudados

	Pacientes com história de NO	Pacientes sem história de NO
	n (%)	n (%)
Acuidade Visual	11 (25)	18 (22,5)
DPAR	5 (11,6%)	3 (3,8)
Fundoscopia	34 (77,3)	24 (30)
Teste de Ishihara	12 (27,3)	8 (10)
Farnsworth-Munsell 100-hue	34 (77,3)	55 (68,8)
SC 100%	15 (34)	16 (20)
SC 5%	35 (80)	41 (51,3)
SC 1,25%	41 (93)	58 (72,5)
SC 0,6%	34 (77)	54 (67,5)
Campo visual computadorizado	35 (79)	50 (61,5)

NO: neurite óptica
DPAR: defeito pupilar aferente relativo
SC: sensibilidade ao contraste

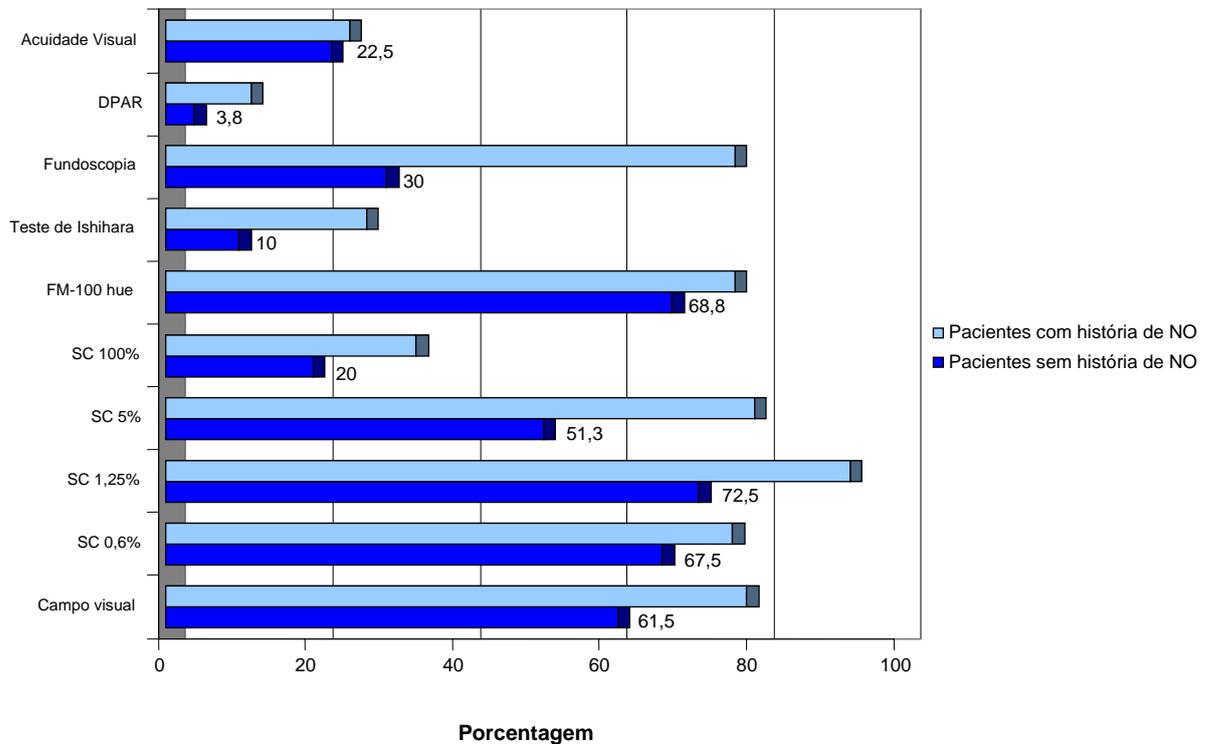


Gráfico 3 - Proporção de exames alterados nos grupos de pacientes estudados

Ao analisar os pacientes do grupo sem história de NO que apresentaram alteração em qualquer um de seus exames, e avaliar a correlação destes exames alterados entre si, a presença de DPAR não se associou à presença de alteração em qualquer outro exame ($p > 0,05$). Por outro lado, pacientes com alteração da sensibilidade ao contraste, medida através da lâmina de 5% de contraste, apresentaram anormalidade associada a todos os outros exames (exceto ao exame da pupila) (Tabela 18).

A presença de atrofia do disco óptico foi associada à alteração da acuidade visual ($p = 0,035$), à presença de discromatopsia avaliada através das Lâminas de Ishihara ($p = 0,000$) e de alteração da sensibilidade ao contraste (lâminas de 100%, 5%, 1,25% e 0,6%, $p = 0,000$, $p = 0,001$, $p = 0,049$ e $p = 0,012$, respectivamente).

Acuidade visual alterada foi associada à discromatopsia avaliada pelas Lâminas de Ishihara e à alteração da sensibilidade ao contraste (lâminas de 100% e 5% de contraste, $p = 0,003$ e $p = 0,043$, respectivamente).

Discromatopsia avaliada através das Lâminas de Ishihara foi associada à alteração da sensibilidade ao contraste (lâminas de 100% e 5% de contraste, $p=0,000$ e $p=0,004$, respectivamente) e do campo visual ($p=0,021$), enquanto avaliada pelo teste Farnsworth-Munsell 100-hue associou-se apenas à alteração da sensibilidade ao contraste (lâminas de 100% e 5% de contraste, $p=0,016$ e $p=0,020$, respectivamente).

Alteração da sensibilidade ao contraste associou-se à alteração em todos os outros exames quando avaliada pelas lâminas de 100% e 5% de contraste (Tabela 18). As lâminas de 1,25% e 0,6% de contraste associaram-se apenas com a alteração do campo visual ($p=0,014$ e $p=0,010$, respectivamente).

Alteração do campo visual correlacionou com a presença de discromatopsia avaliada através das lâminas de Ishihara ($p=0,021$) e com alteração da sensibilidade ao contraste (lâminas de 100%, 5%, 1,25% e 0,6% de contraste, $p=0,021$, $p=0,013$, $p=0,014$ e $p=0,010$, respectivamente).

Tabela 18. Associações das alterações encontradas em pacientes sem história de neurite óptica

	Acuidade visual n=18	DPAR n=3	Atrofia do disco óptico n=24	Ishihara n=8	FM-100 n=55	SC 100% n=16	SC 5% n=41	SC 1,25% n=58	SC 0,6% n=54	Campo visual n=50
Acuidade visual		1 (33,3%)	9 (37,5%)	7 (87,5%)	14 (25,5%)	8 (50%)	13 (31,7%)	15 (25,9%)	13 (24,1%)	14 (28%)
p		0,647	0,035	0,000	0,348	0,003	0,043	0,242	0,627	0,128
DPAR	1 (5,9%)		1 (4,2%)	0	0	0	2 (4,9%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	1 (2%)
p	0,647		0,898				0,586	0,121	0,198	0,287
Atrofia do disco óptico	9 (50%)	1 (33,3%)		7 (87,5%)	19 (34,5%)	12 (75%)	19 (46,3%)	21 (36,2%)	21 (38,9%)	18 (36%)
p	0,035	0,898		0,000	0,188	0,000	0,001	0,049	0,012	0,131
Ishihara	7 (63,6%)	0	7 (29,2%)		7 (12,7%)	6 (37,5%)	8 (19,5%)	8 (13,8%)	7 (13%)	8 (16%)
p	0,000		0,000		0,228	0,000	0,004	0,066	0,203	0,021
FM-100	14 (77,8%)	0	19 (79,2%)	7 (87,5%)		15 (93,8%)	33 (80,5%)	43 (74,1%)	40 (74,1%)	38 (76%)
p	0,348		0,188	0,228		0,016	0,020	0,091	0,139	0,071
SC 100%	8 (44,4%)	0	12 (50%)	6 (75%)	15 (27,3%)		16 (39%)	16 (27,6%)	16 (29,6%)	14 (28%)
p	0,003		0,000	0,000	0,016		0,000	0,006	0,000	0,021
SC 5%	13 (72,2%)	2 (66,7%)	19 (79,2%)	8 (100%)	33 (60%)	16 (100%)		47 (81%)	36 (66,6%)	31 (62%)
p	0,043	0,586	0,001	0,004	0,020	0,000		0,000	0,000	0,013
SC 1,25%	15 (83,3%)	1 (33,3%)	21 (87,5%)	8 (100%)	43 (78,2%)	16 (100%)	47 (87%)		47 (94%)	41 (82%)
p	0,242	0,121	0,049	0,066	0,091	0,006	0,000		0,000	0,014
SC 0,6%	13 (72,2%)	1 (33,3%)	21 (87,5%)	7 (87,5%)	40 (72,7%)	16 (100%)	36 (87,8%)	47 (81%)		39 (78%)
p	0,627	0,198	0,012	0,203	0,139	0,002	0,000	0,000		0,010
Campo visual	14 (77,7%)	1 (33,3%)	18 (75%)	8 (100%)	38 (69,1%)	14 (87,5%)	31 (75,6%)	41 (70,7%)	39 (72,2%)	
p	0,128	0,287	0,131	0,021	0,710	0,021	0,013	0,014	0,010	

DPAR: defeito pupilar aferente relativo

FM-100: Farnsworth-Munsell 100-hue

SC: sensibilidade ao contraste

Ao analisar as anormalidades dos exames sensibilidade ao contraste (avaliada através da lâmina com 1,25% de contraste), da visão cromática (avaliada através do teste FM-100) e do campo visual, 31 olhos (38,8%) apresentaram alterações dos três exames simultaneamente. Nenhuma variável clínico-epidemiológica associou-se à presença de anormalidade aos três exames, simultaneamente (Tabela 19).

Tabela 19.
Coeficiente de correlação entre anormalidades da sensibilidade ao contraste, da visão cromática e do campo visual e as variáveis clínico-epidemiológicas

	<i>p</i> *
Sexo	0,354
Idade	0,458
Raça	0,787
Forma evolutiva da doença	0,573
Tempo de evolução	0,515
Idade do primeiro sintoma	0,989
Número de surtos no primeiro ano	0,179
Número de surtos nos 3 primeiros anos	0,147
Número de surtos nos 5 primeiros anos	0,160
EDSS	0,167

*Teste Qui-quadrado para as variáveis sexo, raça, forma evolutiva e tempo de evolução; e correlação de Spearman para as variáveis idade, idade do primeiro sintoma, número de surtos e EDSS

6 DISCUSSÃO

Alterações visuais constituem junto aos distúrbios das funções dos braços, pernas e funções cognitivas as dimensões clínicas mais importantes da esclerose múltipla (87), sendo uma das freqüentes causas de incapacidade na doença (3,26). Sintomas relacionados a distúrbios das funções visuais aferentes podem estar presentes mesmo em pacientes com acuidade visual 20/20 e naqueles sem história prévia de NO (14,52-55). Nos últimos anos tem havido crescente interesse no estudo destes sintomas assim como das disfunções visuais assintomáticas em portadores de EM com o objetivo de formular estratégias de neuroproteção precoce às vias ópticas (12-26).

O presente estudo seccional, controlado, pareado para sexo, idade e raça, confirma na população brasileira a ocorrência de anormalidades das funções visuais aferentes de caráter assintomáticas já descritas em outras populações, investigando seus fatores associados.

Além disto, nosso estudo caracteriza as várias disfunções visuais assintomáticas detectadas através de testes específicos e as correlaciona com o grau de incapacidade funcional medido pelo EDSS.

Um terceiro aspecto abordado no estudo foi comparar a freqüência e as características das alterações visuais na esclerose múltipla em pacientes visualmente assintomáticos e sem história prévia de NO com aqueles com história prévia de NO.

No presente estudo, mais de dois terços dos pacientes com EM sem sintomas visuais e sem história prévia de NO apresentavam redução da sensibilidade ao contraste. Balcer *et al.* (55) avaliaram as características psicométricas do teste de sensibilidade ao contraste utilizado neste estudo, o *Low-Contrast Sloan Letter Charts* (Precision Vision, LaSalle, IL), com o objetivo de padronizá-lo para incluí-lo em ensaios clínicos da EM. Este teste mostrou-se altamente sensível e confiável para detectar alterações visuais em portadores de EM, com alta concordância entre observadores e elevado padrão de reprodutibilidade (55). No presente estudo, a lâmina com maior proporção de alteração visual foi a com 1,25% de contraste (anormalidade observada em 72,5% dos olhos). O sexo feminino, formas progressivas da doença, maior idade ao primeiro sintoma e maior EDSS foram fatores associados à alteração precoce de sensibilidade ao contraste quando a lâmina com 1,25% de contraste foi usada. A lâmina com 0,6% de contraste evidenciou alteração em

67,5% dos casos e a com 5% de contraste em 51,3%. Maior EDSS e maior idade ao primeiro sintoma da doença foram fatores associados à alteração visual assintomática da sensibilidade ao contraste nas três lâminas. Os percentuais de anormalidades encontrados no presente estudo foram mais elevados que a maioria dos descritos na literatura. Nesta série de pacientes, a proporção de alterações foi semelhante à da série de van Diemen *et al.* (19) e Kupersmith *et al.* (14), que encontraram 72,7% e 78%, respectivamente, de alteração da sensibilidade ao contraste em portadores de EM. No entanto, nos estudos de van Diemen *et al.* (19) e Kupersmith *et al.* (14), os critérios de inclusão foram diferentes dos critérios adotados no presente estudo, sendo que no primeiro foram selecionados pacientes com EM sem queixas visuais, com acuidade visual 20/20, com ou sem história de NO, enquanto no segundo, foram selecionados pacientes com EM clinicamente definida ou provável, com acuidade visual 20/20 e sem história de NO. No presente estudo, foram avaliados portadores de EM clinicamente definida sem história de NO e sem queixas visuais, e a acuidade visual também foi uma variável estudada. Nordmann *et al.* (16) encontraram 33% de alteração assintomática da sensibilidade ao contraste em portadores de EM clinicamente definida. Na série de Nordmann *et al.* foram avaliados apenas pacientes com acuidade visual 20/20. Leys *et al.* (18) encontraram 50% de anormalidade ao exame de sensibilidade ao contraste, num grupo de portadores de EM clinicamente definida ou de EM provável, com acuidade visual 20/20. Honan *et al.* (69) encontraram alteração assintomática da sensibilidade ao contraste em 26% dos pacientes com o diagnóstico de EM clinicamente provável, avaliados logo após o primeiro surto clínico.

A presença de redução da sensibilidade ao contraste foi relacionada à presença de alterações objetivas ao exame clínico neuro-oftalmológico (atrofia óptica) e à presença de discromatopsias e alterações do campo visual. Os exames de sensibilidade ao contraste avaliados através das lâminas com 5% e 1,25% de contraste foram os únicos testes capazes de discriminar o grupo com história de NO do grupo sem história de NO, e estes do grupo controle.

A visão cromática avaliada através do teste *Farnsworth-Munsell 100-hue* foi a segunda função visual mais frequentemente alterada. Mais de dois terços dos pacientes com EM visualmente assintomáticos e sem história prévia de NO

apresentaram anormalidade da percepção cromática detectada através do teste FM-100. Esta proporção atingiu três quartos dos pacientes com história prévia de NO. A maioria das anormalidades da função cromática foi de padrão não-seletivo (47,5%), seguida das alterações do eixo azul-amarelo (11,3%) e do eixo vermelho-verde (10%).

O teste de FM-100 examina a habilidade de discriminação das cores sendo utilizado para diagnosticar defeitos congênitos e adquiridos e calcular o eixo do defeito cromático visual. É também útil para monitorar a progressão de doenças (82). O FM-100 é capaz de diagnosticar defeitos de visão cromática em qualquer eixo visual. Nos últimos anos, vários métodos quantitativos foram desenvolvidos para a determinação da polaridade e do eixo visual (82-84). Neste estudo, foi adotado o método de Smith *et al.* (84) por ser o mais adequado para avaliar defeitos visuais cromáticos adquiridos, enquanto os outros métodos foram desenvolvidos para defeitos visuais congênitos. A técnica de Smith é uma forma de análise de quadrantes, que divide o ITE em índices parciais de erros azul-amarelo (AA) ou vermelho-verde (VV). Cada uma das 85 pastilhas pertence a um dos eixos AA ou VV. Este critério identifica defeitos relativos puros. O método modificado do *Optic Neuritis Study Group* é baseado em 0,5 desvio padrão das médias normais descritas por Smith *et al.*, permitindo classificar os padrões de erros como seletivos e não-seletivos de forma mais consistente.

Ashworth *et al.* (17) encontraram discromatopsias em menos de um terço de sua série de portadores de EM com e sem história de NO e acuidade visual 20/20, sendo que 23% dos olhos apresentaram defeitos no eixo vermelho-verde e 31,7% no eixo azul-amarelo. Polizzi *et al.* (20) encontraram alteração do eixo cromático azul-amarelo em 68,7% dos casos e discromatopsia não-seletiva em 31,5% dos casos. No presente estudo, o tempo de evolução da doença maior que cinco anos, a idade maior à época da avaliação, maior idade ao primeiro sintoma da doença e maior escore do EDSS foram fatores associados à discromatopsia precoce na EM.

Na avaliação da visão cromática através do teste Farnsworth-Munsell 100-hue os grupos com e sem história de NO apresentaram diferenças de pontuações que não foram significativas. No entanto, cada grupo se diferenciou significativamente do grupo controle. Este resultado mostra que o grupo sem

história de NO apresentou comportamento semelhante ao do grupo com história de NO. A presença de discromatopsia assintomática correlacionou apenas com a alteração da sensibilidade ao contraste (avaliada através da lâmina com 5% de contraste).

Apenas 10% dos olhos dos pacientes com EM sem história prévia de NO e visualmente assintomáticos apresentaram anormalidade ao teste de visão cromática pelas Lâminas de Ishihara. O teste das Lâminas de Ishihara é amplamente difundido para screening e diagnóstico de defeitos de visão cromática. Consiste em um conjunto de lâminas pseudoisocromáticas que avaliam apenas os eixos vermelho-verde da visão de cores. Neste estudo, a proporção de exames alterados no teste das Lâminas de Ishihara (10%) foi exatamente a mesma das alterações do eixo vermelho-verde detectadas através do teste Farnsworth-Munsell 100-hue.

Kupersmith *et al.* (14) encontraram discromatopsia em 17% dos portadores de EM avaliados pelas Lâminas de Ishihara, enquanto van Diemen *et al.* (19) encontraram anormalidade em 31,8% de sua amostra. A presença de discromatopsia avaliada pelas Lâminas de Ishihara em nosso estudo correlacionou com alterações objetivas ao exame neuro-oftalmológico e à alteração da sensibilidade ao contraste.

As alterações assintomáticas do campo visual foram também encontradas na grande maioria dos portadores de EM sem sintomas visuais e sem história prévia de NO. A frequência destas alterações foi ainda maior no grupo de pacientes com EM com história prévia de NO. Da mesma maneira, Polizzi *et al.* (20) encontraram alteração assintomática do campo visual em 50% dos pacientes, enquanto Sisto *et al.* (24) encontraram em 63,6% dos pacientes e Chorqzy *et al.* (25) encontraram alterações campimétricas em 73,1% de sua amostra. Lycke *et al.* (21) encontraram alterações assintomáticas do campo visual em 27% dos pacientes ao avaliar portadores de EM clinicamente definida com a forma clínica remitente-recorrente. Assim como no presente estudo, em todos os outros estudos publicados os defeitos campimétricos mais frequentemente observados foram os defeitos difusos. As alterações assintomáticas do campo visual detectadas neste estudo correlacionaram com a redução da sensibilidade ao contraste.

O grupo de pacientes com EM e com história de NO apresentou alterações em maiores proporções em todos os exames realizados neste estudo, quando comparado ao grupo sem história de NO. Não foi encontrada qualquer relação entre as alterações visuais e os dados clínico-epidemiológicos destes pacientes; mostrando que a história de NO é o principal fator determinante das alterações visuais encontradas neste grupo. Por outro lado, no grupo de pacientes com EM visualmente assintomáticos e sem história prévia de NO, fatores associados à presença de alterações da função visual incluíram maior idade ao início da doença, sexo feminino, forma progressiva da EM e maior grau de incapacidade medido pelo EDSS.

Neste estudo foram utilizados apenas métodos psicofísicos de avaliações funcionais da visão. Diversos estudos recentes (62-65,71) têm demonstrado através de métodos de avaliações estruturais, tais como IRM e OCT, que a atrofia cerebral e a redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina em portadores de EM se instalam desde estágios iniciais da doença. No entanto, outros estudos (16,20,24,63) observaram que os exames psicofísicos, principalmente os exames que avaliam a sensibilidade ao contraste, se mostraram mais sensíveis que os métodos de avaliação estrutural em detectar alterações visuais precoces em portadores de EM.

O presente estudo documenta pela primeira vez o envolvimento assintomático e simultâneo de várias funções visuais em um mesmo grupo de portadores de EM clinicamente definida sem história prévia de NO.

Este é o primeiro estudo que avalia as alterações assintomáticas da visão em portadores de EM no Brasil. Embora as frequências destas anormalidades visuais variem em diferentes populações, os vários estudos (14,17-24) demonstram sua elevada prevalência. A perda assintomática e progressiva das funções visuais como demonstrada no presente estudo, sugere o caráter degenerativo precoce, progressivo e por algum tempo silencioso do dano axonal na EM.

O melhor conhecimento das alterações visuais na EM poderão permitir o futuro desenvolvimento de técnicas de neuroproteção não apenas das vias ópticas, mas também de outros sistemas funcionais envolvidos pela doença.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que:

1. Alterações assintomáticas da visão são freqüentes em portadores de EM.
2. O sexo feminino, formas progressivas da doença, maior idade ao primeiro sintoma da doença e maior incapacidade neurológica são fatores associados à alteração assintomática da visão, principalmente da sensibilidade ao contraste.
3. A sensibilidade ao contraste é a função visual mais frequentemente alterada em portadores de EM, seguida por anormalidades da visão cromática e por anormalidades do campo visual.
4. O teste de sensibilidade ao contraste é o teste mais sensível para detectar alterações visuais assintomáticas na EM.
5. Alteração da sensibilidade ao contraste está associada a alterações objetivas ao exame clínico neuro-oftalmológico, a presença de discromatopsia e de anormalidades do campo visual.

REFERÊNCIAS

1. HARTUNG, H.P. Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v.8, n.3, p.191-199, 1995.
2. LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. **Neurology**, New York, v.46, n.4, p.907-911, 1996.
3. 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.
4. 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.
5. LANA-PEIXOTO, M.A.; CALLEGARO, D.; MOREIRA, M.A. *et al.* The natural history of multiple sclerosis in Brazil I. Clinical data and disability. **Mult. Scler.**, Houndmills, v.8, n.S1, p.S39, 2002.
6. THE OPTIC NEURITES STUDY GROUP. Visual function 5 years after optic neurites. Experience of the optic neurites treatment trial. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v.115, n.12, p.1545-1552, 1997.
7. THE OPTIC NEURITES STUDY GROUP. Visual function 15 years after optic neurites. A Final Follow-up Report from the Optic Neuritis Treatment Trial. **Ophthalmology**, Philadelphia, v.115, n.6, p.1079-1082, 2008.
8. FROHMAN, E.M.; FROHMAN, T.C.; ZEE, D.S. *et al.* The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. **Lancet Neurol.**, London, v.4, n.2, p.111-121, 2005.
9. CHEN, L.; GORDON, L.K. Ocular manifestation of multiple sclerosis. **Curr. Opin. Ophthalmol.**, Philadelphia, v.16, n.5, p.315-320, 2005.
10. FISCHER, L.G. The ocular manifestations of multiple sclerosis. **J. Am. Optom. Assoc.**, St. Louis, v.48, n.12, p.1511-1515, 1977.
11. ULRICH, J.; GROEBKE-LORENZ, W. The optic nerve in multiple sclerosis. A morphological study with retrospective clinico-pathological correlation. **J. Neuro-ophthal.**, New York, v.3, p.149-159, 1983.

12. KAHANA, E.; LEIBOWITZ, U.; FISHBACK, N. *et al.* Slowly progressive and acute visual impairment in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.23, n.7, p.729-733, 1973.
13. MIENBERG, O.; FLAMMER, J.; LUDIM, H.P. Subclinical visual field defects in multiple sclerosis. Demonstration and quantification with automated perimetry, and comparison with visually evoked potentials. **J. Neurol.**, Berlin, v.227, n.3, p.125-133, 1982.
14. KUPERSMITH, M.J.; NELSON, J.I.; SEIPLE, W.H. *et al.* The 20/20 eye in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.33, n.8, p.1015-1020, 1983.
15. ENGELL, T.; TROJABORG, W.; RAUN, N.E. Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis: a neuro-ophthalmological investigation by means of visually evoked response, Farnworth-Munsell 100 Hue test and ishihara test and their diagnostic value. **Acta Ophthalmol.**, Copenhagen, v.65, n.6, p.735-740, 1987.
16. NORDMANN, J.P.; SARAUX, H.; ROULLET, E. Contrast sensitivity in multiple sclerosis. A study in 35 patients with and without optic neuritis. **Ophthalmologica**, Basel, v.195, n.4, p.199-204, 1987.
17. ASHWORTH, B.; ASPINALL, P.A.; MITCHELL, J.D. Visual Function in multiple sclerosis. **Doc. Ophthalmol.**, The Hague, v.73, n.3, p.209-224, 1990.
18. LEYS, M.J.; CANDAELE, C.M.; DE ROUCK, A.F. *et al.* Detection of hidden visual loss in multiple sclerosis. A comparison of pattern-reversal visual evoked potentials and contrast sensitivity. **Doc. Ophthalmol.**, The Hague, v.77, n.3, p.255-264, 1991.
19. Van DIEMEN, H.A.; LANTING, P.; KOETSIER, J.C. *et al.* Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, Assen, v.94, n.3, p.191-195, 1992.
20. POLLIZY, A.; SCHENOME, M.; BALESTRA, G. *et al.* Analysis of early visual field defects in multiple sclerosis: correlation with chromatic sense evaluations and pattern reversal visual evoked potentials. In: WALL, M.; HEIJL, A. (Eds.). **Perimetry Update 1996/97**. Kugler Publications by Amsterdam/New York: Wurzburg, Germany, 1996. p.387-390.
21. LYCKE, J.; TOLLESON, P.O.; FRISÉN, L. Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. **J. Neurol.**, Berlin, v.248, n.12, p.1079-1086, 2001.
22. DIEM, R.; TSCHIRNE, B.M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. **J. Clin. Neurosci.**, Melbourne, v.10, n.1, p.67-70, 2003.

23. FRISÉN, L. Spatial vision in visually asymptomatic subjects at risk for multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v.74, n.8, p.1145-1147, 2003.
24. SISTO, D.; TROJANO, M.; MICHELE, V. *et al.* Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry and contrast sensitivity. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v.46, n.4, p.1264-1268, 2005.
25. CHORQZY, M.; DROZDOWSKI, W.; SHERKAWAY, N. *et al.* Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. **Neurol. I Neurochirurgia Polska**, Warsaw, v.41, n.3, p.223-228, 2007.
26. McDONALD, W.I.; BARNES, D. The ocular manifestation of multiple sclerosis 1. Abnormalities of the afferent visual system. **J. Neurosurg. Psychiatry**, Paris, v.55, n.9, p.747-752, 1992.
27. Von GRAEFE, A. Ueber complication von von sehnervenentzündung mit gerirnkrankeiten. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v.1, p.58-71, 1860.
28. NETTLESHIP, E. On cases of retro-ocular neuritis. **Trans. Ophthalmol. Soc. U K**, London, v.4, p.186-226, 1884.
29. VOLPE, N.J. Optic neuritis: Historical aspects. **J. Neuro-Ophthalmol.**, New York, v.21, n.4, p.302-309, 2001.
30. GUNN, R.M. Discussion on retro-ocular neuritis. **Trans. Ophthalmol. Soc. U K**, London, v.17, p.107-217, 1897.
31. SWANZY, H.R. Discussion on retro-ocular neuritis (participant). **Trans. Ophthalmol. Soc. U K**, London, v.17, p.107-217, 1897.
32. MARSHALL, D. Ocular manifestations of multiple sclerosis and relationship to retrobulbar neuritis. **Trans. Ophthalmol. Soc. U K**, London, v.48, p.487-525, 1950.
33. BAGLEY, C.H. An etiologic study of a series of optic neuropathies. **Am. J. Ophthalmol.**, New York, v.35, p.764-772, 1952.
34. THE OPTIC NEURTIS STUDY GROUP. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v.109, n.12, p.1673-1678, 1991.
35. KELTNER, J.L.; JOHNSON, C.A. *et al.* Baseline visual field profile of optic euritis. The experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.111, p.231-234, 1993.

36. THE OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.65, n.6, p.727-732, 2008.
37. 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.
38. 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.
39. SCHNECK, M.E.; HAEGERSTROM-PORTNOY. Color vision defect type and spacial vision in The Optic Neuritis Treatment Trial. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v.38, n.11, p.2278-2289, 1997.
40. FLEISHMAN, J.A.; BECK, R.W.; LINARES, O.A. *et al.* Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. **Ophthalmology**, Philadelphia, v.94, n.8, p.1029-1035, 1987.
41. FREDERIKSEN, J.L.; SORENSEN, T.L.; SELLEBJERG, F.T. Residual symptoms and signs after untreated acute optic neuritis. A one-year follow-up. **Acta Ophthalmol. Scand.**, Hvidovre, v.75, n.5, p.544-547, 1997.
42. FALLOWFIELD, L.; KRAUSKOPF, J. Selective loss of chromatic sensitivity in demyelinating disease. **Invest Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v.25, n.6, p.771-773, 1984.
43. MULLEN, K.T.; PLANT, G.T. Colour and luminance vision in human optic neuritis. **Brain**, London, v.137, n.109, p.1-13, 1986. Part 1.
44. JACKSON, T.L.; ONG, G.L.; RIPLEY, L.G. Orientational contrast sensitivity and chromatic contrast thresholds in multiple sclerosis. **Am. J. Ophthalmol.**, New York, v.137, n.2, p.283-286, 2004.
45. MORO, S.I.; RODRIGUEZ-CARMONA, M.L.; FROST, E.C. *et al.* Recovery of vision and pupil responses in optic neuritis and multiple sclerosis. **Ophthalmic Physiol. Opt.**, Oxford, v.27, n.5, p.451-460, 2007.
46. PORCIATTI, V.; SARTUCCI, F. Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. **Brain**, London, v.119, p.723-740, 1996. Part 3.

47. SARTUCCI, F.; MURRI, L.; ORSINI, C. *et al.* Equiluminant red-green and blue-yellow VEPs in multiple sclerosis. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v.18, n.6, p.583-591, 2001
48. BARBUR, J.L.; MORO, S.; HARLOW, J.A. *et al.* Comparison of pupil responses to luminance and colour in severe optic neuritis. **Clin. Neurophysiol.**, Limerick, v.115, n.11, p.2650-2658, 2004.
49. TRAVIS, D.; THOMPSON, P. Spatiotemporal contrast sensitivity and colour vision in multiple sclerosis. **Brain**, London, v.112, p.283-303, 1989. Part 2.
50. FLANAGAN, P.; ZELE, A.J. Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. **Ophthalmic Physiol. Opt.**, Oxford, v.24, n.3, p.225-233, 2004.
51. FLANAGAN, P.; MARKULEV, C. Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. **Ophthalmic Physiol. Opt.**, Oxford, v.24, p.225-233, 2005.
52. REGAN, D.; RAYMOND, J.; GINSBURG, A.P. *et al.* Contrast sensitivity, visual acuity and the discrimination of Snellen letters in multiple sclerosis. **Brain**, London, v.104, n.2, p.333-350, 1981.
53. REGAN, D.; SILVER, R.; MURRAY, T.J. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis: hidden visual loss. **Brain**, London, v.100, n.3, p.563-579.
54. ZIMMERN, R.L.; CAMPBELL, F.W.; WILKINSON, I.M.S. Subtle disturbances of vision after optic neuritis elicited by studying contrast sensitivity. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, Paris, v.42, n.5, p.407-412, 1979.
55. BALCER, L.J.; BAIER, M.L.; PELAK, V.S. *et al.* New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, Houndmills, v.6, n.3, p.163-171, 2000.
56. KUPERSMITH, M.J.; SEIPLE, W.H.; NELSON, J.I. *et al.* Contrast sensitivity loss in multiple sclerosis. Selectivity by eye, orientation, and spatial frequency measured with the evoked potential. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v.25, n.6, p.632-639, 1984.
57. NORDMANN, J.P.; SARAUX, H.; ROULLET, E. Contrast sensitivity in multiple sclerosis. A study in 35 patients with and without Optic Neuritis. **Ophthalmologica**, Philadelphia, v.195, n.4, p.199-204, 1987.

58. BALCER, L.J.; BAIER, M.L.; COHEN, J.A. *et al.* Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. **Neurology**, New York, v.61, n.10, p.1367-1373, 2003.
59. BAIER, M.L.; CUTTER, G.R.; RUDICK, R.A. *et al.* Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.64, n.6, p.992-995, 2005.
60. KELTNER, J.L.; JONSON, 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.
61. 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.
62. ZAVERI, M.S.; CONGER, A.; SALTER, A. *et al.* Retinal Imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.65, n.7, p.924-928, 2008.
63. FISHER, J.B.; JACOBS, D.A.; MARKOWITZ, C.E. *et al.* Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. **Ophthalmology**, Philadelphia, v.113, n.2, p.324-332, 2006.
64. PULICKEN, M.; GORDON-LIPKINS, E.; BALCER, L.J. *et al.* Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.69, n.22, p.2085-2092, 2007.
65. COSTELLO, F.; HODGE, W.; PAN, Y.I. *et al.* Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis. **Can. J. Neurol. Sci.**, Wimmipeg, v.35, n.40, p.482-487, 2008.
66. KAHANA, E.; LEIBOWITZ, U.; FISHBACK, N. *et al.* Slowly progressive and acute visual impairment in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.23, n.7, p.729-733, 1973.
67. GALVIN, R.J.; HERON, J.R.; REGAN, D. Subclinical Optic Neuropathy in multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.34, n.11, p.666-670, 1977.
68. ZEESE, J.A. Pattern visual evoked responses in multiples sclerosis. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.34, n.5, p.314-316, 1977.
69. HONAN, P.; HERON, J.R.; FOSTER, D.H. *et al.* Visual loss in multiple sclerosis and its relation to previous optic neuritis, disease duration and clinical classification. **Brain**, London, v.113, p.975-987, 1990. Part 4.

70. BECK, R.W.; KUPERSMITH, M.J.; CLEARY, P.A. *et al.* The Optic Neuritis Study Group. Fellow Eye Abnormalities in Acute Unilateral Optic Neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Ophthalmology**, Philadelphia, v.100, n.5, p.691-698, 1993.
71. SIMON, J.H.; JACOBS, L.D.; CAMPION, M. *et al.* A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v.53, n.1, p.139-148, 1999.
72. TRAPP, B.D.; RANSOHOFF, R.; RUDICK, R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v.12, n.3, p.295-302, 1999.
73. MEWS, I.; BERGMAN, M.; BUNKOWSKI, S. *et al.* Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions. **Mult. Scler.**, Houndmills, v.4, n.2, p.55-62, 1998.
74. SILVERMAN, S.E.; HART Jr., W.M.; GORDON, M.O. *et al.* The dyschromatopsia of optic neuritis is determined in part by the foveal/perifoveal distribution of visual field damage. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, v.31, n.9, p.1895-1902, 1990.
75. RUSSELL, M.H.; MURRAY, I.J.; METCALFE, R.A. *et al.* The visual defect in multiple sclerosis and optic neuritis. A combined psychophysical and electrophysiological investigation. **Brain**, London, v.114, p.2419-2435, 1991. Part 6.
76. MOURA, A.L.; TEIXEIRA, R.A.; OIWA, N.N. *et al.* Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. **Vis. Neurosci.**, Cambridge, v.25, n.3, p.463-468, 2008.
77. POSER, C.M.; PATY, D.W.; SHEINBERG, L. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann. Neurol.**, Boston, v.13, n.3, p.227-231, 1983.
78. KURTZKE, J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, New York, v.33, n.11, p.1444-1452, 1983.
79. KELTNER, J.L.; JOHNSON, C.A.; SPURR, J.O. *et al.* Visual field profile of optic neuritis: one-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v.112, n.7, p.946-953, 1994.
80. HOLLADAY, J.T. Visual acuity measurements. **J. Cataract. Refract. Surg.** New York, v.30, n.2, p.287-290, 2004.

81. CALIXTO, N.S. **Pressão intraocular, curva diária de pressão intraocular, rigidez parietal e coeficientes tonográficos** (médias de normalidade em diferentes grupos etários). 1967. 51p. Trabalho de Concurso de Docência Livre de Clínica Oftalmológica – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 1967.
82. ISHIHARA, S. **The series of plates designed as a test for colour deficiency**; 38 plates edition. Tokyo: Kanehara. 1996.
83. FARNSWORTH, D. The Farnsworth-Munsell 100 – hue and dichotomous tests for color vision. **J. Opt. Soc. Am.**, Washington, v.33, n.10, p.586-578, 1943.
84. KINNEAR, P.R. Proposals for scoring and assessing the 100-hue test. **Vis. Res.**, Oxford, v.10, n.5, p.423-433, 1970.
85. SMITH, V.C.; POKORNY, J.; PASS, A.S. Color: axis determination on the Farnsworth-Munsell 100 – Hue test. **Am. J. Ophthalmol.**, Chicago, v.100, p.176-182, 1985.
86. BAILEY, I.L.; LOVIE, J.E. New design principles for visual acuity letters charts. **Am. J. Optom. Physiol. Opt.**, Philadelphia, v.53, n.11, p.740-745, 1976.
87. FERRIS, F.L. 3rd; 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.
88. RUDICK, R.; ANTEL, J.; CONFAVREUX, C. *et al.* Clinical outcome assessment in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, Boston, v.40, n.3, p.469-479, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

ALTERAÇÕES VISUAIS ASSINTOMÁTICAS EM PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. Introdução:

O senhor (a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que irá investigar as alterações encontradas no nervo óptico de pacientes com esclerose múltipla (EM) com e sem queixas visuais.

O objetivo do nosso estudo é identificar e caracterizar as alterações visuais assintomáticas dos pacientes com EM. Além disso, devemos compará-las com as alterações encontradas nos portadores de EM que tiveram neurite óptica (inflamação do nervo óptico) no curso da doença.

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.

2. Procedimento

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

i. Anamnese e exame neurológico;

ii. Exame clínico oftalmológico;

iii. Estudo dos campos visuais, teste de visão de cores e teste de sensibilidade ao contraste.

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.

3. Riscos e benefícios:

- 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 mensuração das deficiências visuais assintomáticas em portadores de EM com possíveis implicações na profilaxia e no tratamento precoces.

4. Confidencialidade

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.

5. Participação

Li este consentimento informado. Foi-me dada a 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 do paciente:

Assinatura do paciente:Data:.....

Nome do pesquisador:.....

Assinatura do pesquisador:Data:.....

Nome e assinatura do representante legal (se aplicável):.....Data:.....

APÊNDICE B

Expanded Disability Status Scale - EDSS

Sistemas funcionais

Funções piramidais

0. normal
1. sinais anormais sem incapacidade.
2. incapacidade discreta.
3. hemiparesia ou paraparesia moderada; monoparesia grave.
4. hemiparesia ou paraparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.
5. paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada.
6. quadriplegia
- V. desconhecido

Funções cerebelares

0. normal
1. sinais anormais sem incapacidade.
2. ataxia discreta.
3. ataxia de tronco ou apendicular moderada.
4. ataxia grave, em todos membros.
5. incapaz de realizar movimentos coordenados devido ataxia.
- V. desconhecido
- X. é usado após cada número quando existe fraqueza muscular (grau 3 ou mais no piramida interferindo com o teste).

Funções de tronco cerebral

0. normal
1. somente sinais.
2. nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.
3. nistagmo grave, fraqueza extraocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
4. disartria ou outra incapacidade acentuada.
5. incapacidade de engolir ou falar.
- V. desconhecido.

Funções sensitivas

0. normal.
1. somente sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuídas, em um ou dois membros.
2. diminuição discreta da sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou diminuição moderada da sensib. vibratória em um ou dois membros; ou diminuição da vibratória em 3 ou 4 membros.
3. diminuição moderada da sensib tátil, dolorosa ou de posição, e/ou perda da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição discreta na tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de todos testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros.
4. diminuição acentuada da sensib tátil ou dolorosa ou perda da propriocepção, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dolorosa e/ou diminuição proprioceptiva grave em mais de 2 membros.
5. Perda da sensibilidade em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.
6. Anestesia do pescoço para baixo.
- V. desconhecido

Funções vesicais

- 0. função normal
- 1. sintomas vesicais sem incontinência
- 2. incontinência até 1 vez/semana
- 3. incontinência mais de 1 vez/semana
- 4. incontinência urinária diária (ou mais)
- 5. cateterização contínua
- 6. grau 5 mais grau 5 nas funções intestinais
- X. adicionar para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.

Funções intestinais

- 0. função normal
- 1. obstipação intestinal (menos de 1 vez/dia) e sem incontinência
- 2. obstipação intestinal diária e sem incontinência
- 3. incontinência até 1 vez/semana
- 4. incontinência mais de 1 vez/semana mas não diária
- 5. sem controle do esfíncter retal
- 6. grau 5 mais grau 5 nas funções vesicais
- X. adicionar para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.

Funções visuais ou ópticas

- 0. normal.
- 1. escotoma com acuidade visual (corrigida) maior que 20/30.
- 2. pior olho com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59.
- 3. pior olho com extenso escotoma, ou diminuição moderada em campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.
- 4. pior olho com diminuição acentuada de campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.
- 5. pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.
- 6. grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.
- V. desconhecido
- X. é adicionado para graus 0 a 6 quando está presente palidez de papila.

Funções mentais (cerebrais)

- 0. normal.
- 1. somente alteração do humor (euforia ou depressão)
- 2. leve comprometimento mental.
- 3. moderado comprometimento mental.
- 4. acentuado comprometimento mental.
- 5. demente ou incapaz.
- V. desconhecido

Outras funções

- 0. nenhuma
- 1. outros achados neurológicos atribuídos a EM (especificar)
- V - desconhecido

Escore do EDSS

- 0** exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)
- 1,0** nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).
- 1,5** nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.
- 2,0** incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)
- 2,5** incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)
- 3,0** incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).
- 3,5** pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).
- 4,0** pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)
- 4,5** pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)
- 5,0** pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).
- 5,5** pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)
- 6,0** auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)
- 6,5** auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).
- 7,0** Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).
- 7,5** não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.
- 8,0** essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 8,5** permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9,0** acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9,5** totalmente desamparado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 10** morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.