STELLA MARIS DA COSTA E CASTRO

FUNÇÃO VISUAL E MOTORA OCULAR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

CAMPINAS

UNICAMP

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

FUNÇÃO VISUAL E MOTORA OCULAR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Stella Maris da Costa e Castro

Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas na área de Ciências Biomédicas. Sob orientação da Prof. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho e coorientação do Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C279f

Castro, Stella Maris da Costa e, 1960 -
Função visual e motora ocular na esclerose múltipla. / Stella Maris da Costa e Castro. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Keila Miriam Monteiro de Carvalho
Coorientador: Benito Pereira Damasceno
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neurite óptica. 2. Transtornos da visão. 3. Movimentos oculares. 4. Imagem por ressonância magnética. I. Carvalho, Keila Miriam Monteiro de. II. Damasceno, Benito Pereira. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Visual and ocular motor functions in multiple sclerosis
Palavra-chave em inglês:
Optic neuritis
Vision disorders
Eye movements
Magnetic resonance imaging
Área de Concentração: Ciências Biomédicas
Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Banca examinadora:
Keila Miriam Monteiro de Carvalho [Orientador]
Marco Aurélio Lana-Peixoto
Rodrigo Pessoa Cavalcante Lira
Data da defesa: 26-08-2011
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Stella Maris da Costa e Castro

Orientadora: Profa. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho
Co-Orientador: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

Membros:

1. Profa. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho -
2. Prof. Dr. Marco Aurélio Lana-Peixoto -
3. Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira -

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2011

Aos meus pais, Waldemérito (*in memorian*) e Ivone,

ao meu marido, Claudio

e aos meus filhos, Henrique e Luísa.

AGRADECIMENTOS

À Prof[a.] Keila Monteiro de Carvalho, mestre e amiga, e responsável pelo meu ingresso na pesquisa científica.

Ao Prof. Benito Pereira Damasceno, pelos ensinamentos, exemplo de estudo e rigor científico e pela oportunidade de participar e aprender no Ambulatório de Esclerose Múltipla da Unicamp.

Aos colaboradores desse projeto em diferentes fases: Ana Maria Marcondes, Josie Naomi Iyeyasu, Alfredo Damasceno, José Paulo Cabral de Vasconcellos e Fádua Hedjazi Ribeiro.

Aos professores dos Departamentos de Oftalmologia, Neurologia e Radiologia.

Ao Prof. Fernando Cendes e ao Laboratório de Neuroimagem e Física Médica.

Aos funcionários dos Ambulatórios de Oftalmologia, Neurologia e Radiologia pela colaboração, especialmente às técnicas de enfermagem Márcia Aparecida Duarte Silva e Silvia Alves Ramos.

Aos colegas da pós-graduação pelo incentivo constante.

Aos voluntários e pacientes pela disponibilidade na coleta dos dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES) pela ajuda financeira.

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença crônica imunomediada do sistema nervoso central, caracterizada por inflamação, desmielinização e lesão axonal na fase inicial, e desmielinização crônica, degeneração progressiva e perda axonal, atrofia cerebral e gliose na fase crônica. O acometimento do sistema visual e motor ocular são manifestações comuns da doença. O objetivo desse estudo foi observar as alterações relacionadas das funções visuais no período remissivo da doença e sua correlação com as imagens da ressonância magnética. Foram realizadas a avaliação da acuidade visual, do campo visual central computadorizado, da visão cromática e da sensibilidade ao contraste em 48 pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente e em 25 controles. O evento anterior de neurite óptica aguda foi utilizado para classificar os pacientes: 26 com história positiva e 22 com história negativa. A avaliação clínica dos movimentos oculares foi realizada em 60 pacientes e 35 controles. O subgrupo com história de neurite óptica apresentou pior resultado ($p<0,05$) em todos os testes quando comparado ao grupo controle; o subgrupo sem história de neurite óptica apresentou pior resultado na perimetria estática e na visão de cores. Os dois subgrupos não diferiram entre si nos resultados dos testes visuais. Na avaliação comparativa entre as lesões observadas nas radiações ópticas de 29 pacientes e os índices da perimetria estática, houve associação entre lesões mais extensas e piores índices do campo visual. Na análise dos movimentos oculares, a falha do cancelamento do reflexo vestíbulo ocular, a dismetria sacádica e a presença de movimentos corretivos durante o acompanhamento ocular uniforme,

foram as alterações mais freqüentes. O questionário de função visual e o suplemento de itens neuroftalmológicos detectaram pior qualidade de vida visual numa amostra de 41 pacientes com esclerose múltipla em relação a 22 controles. O comprometimento da função visual e motora ocular foi frequente na esclerose múltipla no estágio recidivante-remitente mesmo fora do período agudo da doença. Foi possível observar associação entre os índices da perimetria automatizada e resultados quantitativos das imagens por ressonância magnética. Alterações dos movimentos oculares, próprias do quadro de oftalmoplegia internuclear, puderam ser associadas às lesões do fascículo longitudinal medial.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic immune-mediated disorder of the central nervous system characterized by inflammatory demyelination and axonal injury in the early phase, as well as chronic demyelination, progressive axonal degeneration and loss, cerebral atrophy and gliosis in the chronic phase. The involvement of the visual and ocular motor systems is a common manifestation of the disease. The objective of this research was to observe the disorders related to visual functions, in the remission phase of the disease, and their correlation to magnetic resonance images. Visual acuity, central automated visual field, color vision, and contrast sensitivity were assessed in 48 relapsing remitting multiple sclerosis patients and 25 controls. The episode of acute optic neuritis was used to classify the patients: 26 with positive history and 22 without. Careful clinical observation of ocular movements was done in 60 patients and 35 controls. The subgroup with positive history of acute optic neuritis had worse results ($p<0.05$) compared with the control group; the subgroup with no history of optic neuritis had worse results ($p<0.05$) in automated perimetry and color vision. Neither of the subgroups differed between one another ($p>0.05$). In the comparative assessment between optic radiations lesion of 29 patients and perimetric visual fields, there was a relationship between larger lesions and worse visual fields indices. In the examination of eye movements, the failure of the cancellation of vestibular ocular reflex and the presence of corrective movements during pursuit were the most frequent abnormalities. The National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire and their 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement scores

were lower in 42 multiple sclerosis patients compared with 22 controls. The involvement of the visual and ocular motor function was frequent in multiple sclerosis patients in the relapsing remitting phase, even outside of the acute phase of the disease. It was possible to observe a relationship between visual field indices and quantitative measurements of magnetic resonance images. Abnormalities of the ocular movements, suggestive of internuclear ophtalmoplegia were associated with lesions of the medial longitudinal fasciculus.

LISTA DE ABREVIATURAS

100-Hue	Farnsworth Munsell 100 Hue
AV	acuidade visual
CIS	síndrome clinica isolada (*clinically isolated syndrome*)
cpg	ciclos por grau
DIR	*Double Inversion Recovery*
DP	desvio padrão
dB	decibéis
EDSS	escala expandida da incapacidade funcional (*Expanded Disability Status Scale)*
EM	esclerose múltipla
FLAIR	*Fast Fluid-Attenuated Inversion Recovery*
FLM	fascículo longitudinal medial
FR	formação reticular
FRPP	formação reticular pontina paramediana
GHT	*Glaucoma Hemifield Test*
IRM	imagem por ressonância magnética
logMAR	logarítmo do mínimo ângulo de resolução
MD	índice global de sensibilidade (*mean deviation)*

NEI-VFQ-25	Questionário de função visual de 25 itens (*National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire)*
MOA (+)	subgrupo com movimentos oculares anômalos presentes
MOA (-)	subgrupo com movimentos oculares anômalos ausentes
NO	neurite óptica
NO (+)	subgrupo com história de neurite óptica aguda
NO (-)	subgrupo sem história de neurite óptica aguda
SNO-10	Suplemento de 10 itens neuroftalmológicos
OCT	tomografia de coerência óptica (*Optical Coherence Tomography)*
OIN	oftalmoplegia internuclear
ONTT	*Optic Neuritis Treatment Trial*
PSD	*pattern standard deviation*
RVO	reflexo vestíbulo-ocular
SC	sensibilidade ao contraste
SITA	*Swedish interactive threshold algorithm*
SNC	sistema nervoso central
SPSS	S*tatistical Package for the Social Sciences*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos participantes da avaliação da função visual..... 38
Tabela 2. Análise descritiva dos índices da perimetria estática automatizada nos grupos de EM e controle. 40
Tabela 3. Proporção dos índices de perimetria alterados nos grupos EM e controle 41
Tabela 4. Distribuição do padrão de campo visual nos grupos EM e controle.. 42
Tabela 5. Padrão de campo visual de acordo com a distribuição binocular..... 43
Tabela 6. Erros das Placas do Ishihara nos grupos EM e controle..... 45
Tabela 7. Placas de Ishihara: proporção de erros nos grupos EM e controle. .. 46
Tabela 8. Análise descritiva da soma total dos erros do exame Farnsworth-Munsell 100-Hue 47
Tabela 9. Distribuição soma total de erros do Farnsworth-Munsell 100-Hue 47
Tabela 10. Análise descritiva da sensibilidade ao contraste nos grupos EM e controle 49
Tabela 11. Proporção de anormalidades da sensibilidade ao contraste nos grupos EM e controle..... 50
Tabela 12. Sumário da avaliação clínica dos grupos EM e controle..... 51
Tabela 13. Sumário da avaliação clínica do grupo EM com AV ≥ 0,0 logMAR e controle 53
Tabela 14. Proporção de anormalidades nos testes realizados nos grupos EM e controle 56
Tabela 15. Distribuição das placas na via visual posterior, nos grupos EM..... 57
Tabela 16. Descrição dos índices do campo visual de acordo com a extensão da lesão 59
Tabela 17. Dados demográficos e clínicos dos participantes da avaliação motora ocular..... 60
Tabela 18. Ocorrência de movimentos oculares anômalos nos grupos MOA (+), MOA (-) e controle 63
Tabela 19. Frequencia de lesões infratentoriais nas IRM de 40 pacientes com EM 64
Tabela 20. Análise descritiva do escore dos movimentos oculars anômalos nos grupos MOA (+), MOA (-) e EM, em relação à quantidade de regiões infratentoriais (bulbo, ponte, mesencéfalo e cerebelo) com lesões visíveis por ressonância magnética. 65

Tabela 21. Questionário de qualidade de função visual. Dados clínicos e demográficos dos participantes 68
Tabela 22. Escores do Questionário NEI-VFQ-25 e NO-10..... 69
Tabela 23. Comparação das subescalas do NEI-VFQ-25 e SNO-10 71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Perimetria computadorizada estática *24-2 Sita-fast Humphrey*, hemianopsia homônima parcial esquerda. A. olho esquerdo e B. olho direito. 44
Figura 2. Porcentagem de anormalidade nos grupos controle e EM..... 55
Figura 3. Lesão na região occipital direita. A. IRM axial Flair. B. IRM axial DIR. 58
Figura 4. IRM, axial, *double inversion recovery,* lesões infratentoriais, em diversos níveis do tronco cerebral e cerebelo..... 65
Figura 5. Ocorrência de lesões infratentoriais e escore dos movimentos oculares anômalos nos subgrupos MOA (+) e MOA (-)..... 66

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 5

A via visual 10

A via motora ocular 13

OBJETIVOS 19

Objetivo principal 21

Objetivos secundários 21

SUJEITOS E MÉTODOS 23

Seleção dos pacientes 25

Procedimentos 27

Via visual 37

Via motora ocular 59

Questionário 67

CONCLUSÃO 85

REFERÊNCIAS 89

ANEXOS 105

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido 107

Anexo 2. Escore para movimentos oculares anômalos 109

Anexo 3. Versão para o português do 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement to NEI-VFQ-25.....111

Anexo 4. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 115

*A*PÊNDICES.....119

INTRODUÇÃO

REVISÃO DA LITERATURA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica degenerativa, imunomediada do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação, desmielinização e lesão axonal na fase inicial, e desmielinização crônica, degeneração progressiva e perda axonal, atrofia cerebral e gliose na fase crônica. Manifesta-se por lesões agudas focais com desmielinização inflamatória e perda axonal com remielinização parcial, culminando com placas multifocais crônicas (1, 2). Ainda não se sabe qual é o fator desencadeante da disfunção imunológica ao SNC, destruindo a bainha de mielina das células nervosas que perdem a capacidade de transmitir o impulso nervoso. A EM pode afetar qualquer parte do SNC, do córtex até a medula, envolvendo, indiretamente, vários sistemas funcionais (1). As placas, observáveis em estudos patológicos, são resultado da inflamação crônica da substância branca do SNC, com perda axonal, da mielina e oligodendrócitos.

A doença foi descrita no século XIX, mas sua etiologia ainda não é conhecida, sabe-se, no entanto, que fatores genéticos e ambientais estão envolvidos (3).

A EM é a doença neurológica que mais provoca incapacidade em adultos jovens. No Brasil ainda não temos dados epidemiológicos da incidência de EM. Em 1997, um estudo realizado na cidade de São Paulo, indicou uma prevalência de 15/100.000 habitantes (4). Estima-se que cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo sofram da doença (5), que afeta duas vezes mais mulheres que homens (2).

O diagnóstico da EM é clínico, baseado na dispersão espacial e temporal das lesões no SNC (6), excluindo diagnósticos alternativos (7) e, quando feito precocemente, permite o tratamento com drogas que reduzem a quantidade de surtos (8). Não existe um marcador para a doença, por isso, para que o diagnóstico seja firmado, é preciso confirmação clínica e/ou radiológica de disseminação das lesões no tempo (separação de pelo menos 30 dias entre os surtos) e no espaço (diferentes locais do cérebro ou medula) e a exclusão de outras doenças que possam ter quadro clínico semelhante. O exame de potencial visual evocado (latência aumentada) e líquor (presença de bandas oligoclonais ou índice imunoglobulina G aumentado) podem reforçar o diagnóstico (6, 9).

O início da apresentação clínica da doença pode surgir com um evento neurológico agudo, devido a uma lesão em substância branca, de curta duração (superior à 24h) e é chamado de síndrome clínica isolada (CIS: *clinical isolated syndrome*). Em geral, ocorre uma desmielinização em área eloqüente como o nervo óptico (10), com recuperação total após um período de dias ou semanas. A fase da doença, caracterizada por eventos de disfunção neurológica que tem duração de dias ou semanas com recuperação completa ou parcial é conhecida como remitente-recorrente ou surto-remissão. Depois de alguns anos, inicia-se a fase secundária progressiva, caracterizada por uma piora lenta do quadro clínico, com menos eventos agudos (surtos). Na forma progressiva primária ocorre um agravamento contínuo da incapacidade, sem que se possa delimitar a ocorrência de eventos agudos. No curso secundário progressivo, a recuperação após o evento agudo é

sempre parcial e embora possam ocorrer platôs entre os surtos, ocorre persistente agravamento das funções e da incapacidade (11).

De acordo com os novos critérios para o diagnóstico de EM (12) é considerada disseminação no tempo a evidência, nas imagens de ressonância magnética (IRM), da presença simultânea de lesões com e sem impregnação pelo contraste paragamagnético; presença de nova lesão na IRM de controle ou ainda, a ocorrência de novo evento desmielinizante. A disseminação no espaço será evidenciada se ocorrer novo surto em outro sistema funcional ou na presença de pelo menos uma lesão em duas das quatro áreas típicas de eventos desmielinizantes do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medular).

O exame IRM pode confirmar o diagnóstico antes de um segundo evento e auxilia no controle da evolução e tratamento da doença. Lesões típicas (brilhantes, redondas ou ovóides, maiores de cinco mm) nas imagens ponderadas em T_2 podem ser localizadas na substância branca das regiões periventriculares, corpo caloso e fossa posterior. No entanto, essas lesões são inespecíficas e podem refletir várias alterações patológicas: inflamação, desmielinização, edema, gliose e perda axonal. Novas lesões e a impregnação com gadolínio em T_1 indicam processo inflamatório desmielinizante recente e quebra da barreira hematoencefálica. Lesões "*black holes*" (áreas de neurodegeneração, hipointensas e sem contraste em T_1) e redução contínua do volume do cérebro e medula espinhal estão correlacionados com a perda axonal e a desmielinização. Aquisições não convencionais como a *Double Inversion Recovery* (DIR), que emprega pulso invertido que atenua o fluido

cerebroespinhal e toda a substância branca, tem alta sensibilidade para detecção de lesões corticais e infratentoriais (13). A seqüência FLAIR (*fast fluid-attenuated inversion recovery*) anula ou reduz o fluido cerebroespinhal e é útil para detectar alterações nas regiões periventriculares (14, 15). Outras técnicas de RM podem detectar anormalidades na substância branca aparentemente normal e a desconexão de tratos pela tensão da difusão (16). A utilização de IRM de alto campo (3 Tesla) contribui para a detecção de um volume maior de lesões em relação ao aparelho de 1,5 Tesla (17).

O objetivo do tratamento é reduzir a frequencia dos surtos, mas sua contribuição para a progressão da doença é controversa. Drogas imunomoduladoras como o interferon beta e o acetato de glatiramer são indicadas para pacientes com as formas recidivante-remitente e progressiva secundária, de acordo com critérios estabelecidos (18, 19). Mais recentemente, novas drogas como o natalizumabe e fingolimode apareceram como alternativa para tratamento de casos específicos (20, 21) além de várias outras que vem sendo desenvolvidas em pesquisas (22).

A via visual

A via visual retino-geníulo-calcarina é um alvo comum para inflamação, desmielinização e degeneração axonal, notadamente o nervo óptico, já que cerca de 40 a 50% dos pacientes com EM desenvolvem neurite óptica (NO) em algum momento, 15 a 20% tem essa inflamação como o primeiro evento clínico da doença (23). A NO pode se apresentar de forma aguda, unilateral, acompanhada de baixa

progressiva da visão por dias, com perda de campo visual, dor à movimentação ocular e que regride espontaneamente. Mais raramente, pode se apresentar na forma crônica, sem dor ou perda abrupta de visão. O *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) foi um grande estudo multicêntrico que avaliou o tratamento de corticosteróide para neurite óptica isolada. O subseqüente *Longitudinal Optic Neuritis Study* (24, 25) acompanhou os mesmos participantes por até 15 anos e observou as características das disfunções visuais e sua recuperação ao longo do tempo. Apenas 5% dos pacientes com NO aguda têm um prognóstico ruim, com recuperação parcial da acuidade visual (20/50 ou pior). Mesmo com a recuperação total da acuidade visual é comum encontrar redução em outras funções visuais como o campo visual, a sensibilidade ao contraste e a visão de cores. Nos últimos anos, estudos vêm demonstrando que podem ocorrer mudanças estruturais na via visual após a neurite óptica, embora não esteja claro se devido ao processo degenerativo associado às alterações pós-sinápticas ou a mecanismos adaptativos (26).

A camada de fibras nervosas da retina é formada por axônios desmielinizados que se tornam mielinizados ao passarem posteriormente, pela lâmina crivosa, para formar os nervos ópticos. Uma pequena quantidade de axônios tomará outra direção para formar o sistema retino-mesencefálico que inerva o núcleo do trato óptico e media os reflexos fotomotores ou o trato retino-talâmico que regula o ritmo circadiano.

No período agudo da NO, observa-se defeito visual aferente relativo, alteração do campo visual, da sensibilidade ao contraste e da visão de cores. Mesmo sem

medicação, o processo pode regredir espontaneamente. No ONTT, observou-se que a recuperação da visão ocorre, na grande maioria dos casos, dentro das primeiras semanas. A chance de conversão para EM é maior se lesões "silenciosas" aparecerem no exame de RM realizado próximo ao evento (24). O prognóstico de recuperação da visão é bom, mas a alteração da sensibilidade ao contraste e da visão de cores podem persistir mesmo após a regressão da inflamação (27-32). O prognóstico da recuperação pode ser definido pela intensidade do processo inflamatório e pela capacidade de recuperação nos dois primeiros meses (33).

A inflamação pode ocorrer em qualquer ponto da via visual, incluindo o nervo óptico, trato, quiasma óptico e radiações ópticas (34, 35). O resultado da inflamação pode ser a desmielinização que poderá ser revertida com a remielinização e a normalização da transmissão do impulso ou pode ocorrer a proliferação de astrócitos (gliose) (36). As lesões desmielizadas podem se tornar alvo de novos ataques desmielinizantes (37). A ruptura parcial ou total da condução pode ser comprovada pelo exame de potencial visual evocado que apresentará latência aumentada ou, quando houver perda axonal, redução da amplitude (38). A condução deficiente em axônios desmielinizados pode provocar o fenômeno de Uhthoff (sensação de borramento transitório da visão após elevação de temperatura corporal), fosfenos provocados pela movimentação ocular e efeito de Pulfrich (alteração da orientação espacial de um objeto em movimento) (39).

A redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina pode ser quantificada pela tomografia de coerência óptica (OCT: *optical coherence*

tomography) para avaliar a redução do número de axônios e de células ganglionares. A OCT é uma técnica de imagem análoga ao ultrassom que propicia imagens tridimensionais da estrutura interna da retina. Em estudos de EM foi possível observar perda axonal até em olhos de pessoas sem história de NO e pior resultado em estágios mais avançados da doença (40).

Na prática clínica, vários testes podem ser utilizados para avaliar a função visual. O protocolo do ONTT incluiu os testes de acuidade visual, campo visual computadorizado, sensibilidade ao contraste e de visão de cores (41). O teste de campo visual não demonstrou um padrão de defeito típico (42, 43), sendo a recuperação do central mais frequente do que a periférica (44). A sensibilidade ao contraste demonstrou ser um teste rápido e útil para avaliar a recuperação visual (27, 45, 46). A visão de cores, avaliada pelo teste Farnsworth-Munsell 100 Hue, (46), também evidenciou alteração no período agudo e na recuperação. As alterações também foram observadas no olho não acometido e a recuperação também foi semelhante, demonstrando que a NO não é uma alteração restrita a um só olho (27).

A via motora ocular

A visão nítida só pode ser obtida com um perfeito equilíbrio dos movimentos oculares. A imagem observada deve estar estável no ponto central da retina, a fóvea, onde a densidade de fotorreceptores é maior e proporciona a melhor acuidade visual. Os movimentos oculares mantêm a imagem fixa e estável mesmo com a rotação da cabeça, a mudança ou alternância de fixações, o balanço dos olhos pela

movimentação do corpo ou do ambiente. Na ausência dessa sincronia a imagem aparecerá turva, tremida ou duplicada.

Diferentes vias, envolvendo regiões corticais e infratentoriais regularm os diferentes tipos de movimentos oculares. Estes podem ser classificados de acordo com suas propriedades fisiológicas e seu substrato anatômico: fixação, acompanhamento ocular uniforme lento, vestibular, sacádico, optocinético, fase rápida do nistagmo e vergêncial (47). Os movimentos oculares são rapidamente acessados pela observação e avaliação sistemática e estão essencialmente restritos à rotação dos globos oculares (48-50). O estudo dos movimentos oculares é um método complementar simples, rápido e barato que pode indicar o início e o progresso da doença (51). Quando associado ao registro dos movimentos oculares, torna-se uma medida precisa, capaz de detectar alterações sutis que podem passar despercebidas na clínica (52).

O cérebro inerva os seis músculos extra-oculares de cada olho (os dois retos horizontais, os dois retos verticais e os dois músculos oblíquos) através de três nervos cranianos (III, IV e VI). Em todos os movimentos oculares ocorre a ativação dos mesmos neurônios motores para os seis músculos extra-oculares, mudando o planejamento do movimento de acordo com a sua finalidade. Para que o movimento seja realizado, ocorre a integração de dois componentes principais: o comando de velocidade (pulso) faz com que o olho vença as forças contensoras e mova-se da fixação em frente para a nova posição e o comando de contração tônica (degrau) mantém essa posição contra as forças orbitárias viscoelásticas. A realização e

integração dos diferentes tipos de movimentos dependem da velocidade ocular requerida, de modo que a troca de um movimento (por exemplo, de acompanhamento ocular uniforme para sacádico) não faça com que o olho deslize.

A avaliação dos movimentos oculares inclui a medida do desalinhamento ocular em posição primária e nas posições secundárias e terciárias, a motilidade monocular (ducções) e binocular (versões) e o teste de diplopia. Os movimentos sacádicos, avaliados quanto à latência, velocidade e acurácia, podem indicar a presença de oftalmoplegia internuclear ou de dismetria ocular. O acompanhamento ocular uniforme pode estar alterado com a presença de pequenos movimentos sacádicos visíveis a olho nu, assim como o cancelamento do reflexo vestíbulo-ocular (53). Vários tipos de nistagmos podem ser encontrados, entre eles, o pendular adquirido, o nistagmo na fixação extrema (*end-point*), o nistagmo induzido pela fixação e o nistagmo vestibular (28). Menos comuns são as paralisias de fixação ou dos núcleos ou nervos óculo-motores (III, IV e VI) (50).

Uma das ferramentas para investigar a qualidade de vida relacionada visão é o Questionário do *National Eye Institute* com 25 questões (NEI VFQ-25) (54), desenvolvido a partir do 51-Item Visual Functioning Questionnaire (55) e já utilizado no ONTT, em pesquisas de EM (56, 57), traduzido e validado na versão brasileira (58), também sensível a outros déficits visuais (59).

O NEI VFQ-25 possui 25 questões agrupadas em 13 subdomínios com uma ou mais questões em cada subdomínio. Os subdomínios são saúde em geral, visão em

geral, dor ocular, atividades de perto, atividades de longe, aspectos sociais, saúde mental, atividades da vida diária, dependência, capacidade de dirigir, visão de cores e visão periférica. Desenhado no formato de escala Likert, para cada questão há cinco possibilidades de resposta, e para cada resposta obtém-se uma pontuação que varia de zero a cem. A pontuação final obtida é então dividida pelo número de questões, obtendo-se um escore para cada paciente, cujo valor mínimo é zero e o valor máximo é 100. Quanto maior o escore alcançado, melhor a qualidade de vida e função visual do paciente. O questionário pode ser auto aplicado, e deve ser respondido de acordo com os sintomas recentes, considerados com a utilização da melhor correção óptica.

O *10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement to the NEI-VFQ-25* foi criado para abranger outras alterações comuns em pacientes neurológicos com alterações visuais (60). Esse suplemento, que ainda não tinha sido traduzido para a língua portuguesa, foi submetido ao processo de tradução. Foi feita a adaptação da língua inglesa: traduzido para o português, voltou a ser traduzido para o inglês até que uma versão consensual foi obtida. Essa versão foi submetida a um pequeno grupo de pessoas com e sem alteração neuroftalmológicas, antes de ser aplicado na sua forma final (Anexo 3).

O presente estudo espera com a avaliação de algumas funções visuais, motoras oculares e a aplicação de um questionário de qualidade de vida visual, caracterizar as alterações visuais residuais de um grupo de pacientes com EM tipo

recidivante-remitente, fora do período agudo clínico da doença, tentando correlacionar resultados com IRM.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Estudar a função visual (via retino-calcarina) e motora ocular em pacientes com EM clinicamente definida, na forma recidivante-remitente.

Objetivos secundários

Relacionar os achados clínicos da avaliação visual e motora ocular com as imagens por RM das lesões na via óptica e na fossa posterior.

Relacionar o questionário *National Eye Institute* VFQ-25 e o Suplemento de 10 itens neuroftalmológicos com a acuidade visual.

SUJEITOS E MÉTODOS

Este estudo consistiu em estudo mascarado, transversal e comparativo, envolvendo pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, parecer N° 869/2008 em 21/10/2008 e segue os princípios da Declaração de Helsinki IV (Anexo). Os participantes foram informados sobre o estudo, sua finalidade e procedimentos. Antes da sua inclusão, os pacientes e controles assinaram o Termo de Consentimento (Anexo).

Seleção dos pacientes

Os pacientes envolvidos nesse estudo foram recrutados no ambulatório de neurologia – esclerose múltipla do Hospital de Clínicas da Unicamp, procedentes da cidade ou região de Campinas, no período de março de 2009 a março de 2011. Todos tinham diagnóstico de esclerose múltipla recidivante-remitente segundo os critérios vigentes no período (6), estavam na fase remissiva da doença, não tinham feito uso de corticosteróide nos últimos três meses e tiveram seu Índice de Incapacidade graduado segundo a escala Kurtze (Expanded Disability Status Scale - EDSS) (61).

Para comparação, foram estudados voluntários recrutados entre funcionários, residentes ou alunos da Unicamp. Nenhum deles tinha conhecimento de alteração neurológica ou oftamológica exceto presença corrigida de ametropia.

Foram utilizados os critérios de exclusão para os pacientes:

- ✓ Não comparecimento para completar a avaliação visual dentro de 40 dias do seu início,
- ✓ Uso de medicação que pudesse interferir na avaliação clínica (p.ex. barbitúricos),
- ✓ Presença de doença ocular como glaucoma, ceratocone, nistagmo congênito, estrabismo essencial,
- ✓ Surto (exacerbação da doença) de neurite óptica ou síndrome de tronco cerebral ou cerebelo nos 6 meses anteriores ou em outro sistema funcional nos 3 meses anteriores à coleta de dados.
- ✓ Presença de doença sistêmica que pudesse alterar as condições visuais (p.ex. diabetes, hipertireoidismo)
- ✓ Presença de síndrome vestibular periférica, outra doença neurológica ou psiquiátrica.

Foram utilizados critérios adicionais para a exclusão dos controles:

- ✓ Acuidade visual monocular corrigida maior que 0,0 logMAR (logaritmo do ângulo mínimo de resolução) da tabela ETDRS a 3 metros (correspondente a 20/20 da tabela Snellen).
- ✓ Equivalente esférico superior à +/- 5 DE

Procedimentos

Antes do início da avaliação visual, foi solicitado o exame oftalmológico prévio, para excluir a presença de outra doença oftalmológica e assegurar o uso da melhor correção óptica.

Função visual

Acuidade visual com a correção óptica adequada: longe: monocular e binocular (3 m) utilizando a tabela ETDRS e perto: monocular (33 cm) com a tabela R.A.F. A acuidade visual foi considerada normal para valor igual ou inferior a 0,0 logMAR.

Campo visual computadorizado: perimetria acromática utilizando o *Humphrey Field Analyzer II, model 750; Carl Zeiss Meditec software version A-10* (Humphrey, San Leandro, E.U.A.), em cúpula branca com luminância de fundo de 31,5 apostib, estímulo de tamanho III com limiar foveal. Foi utilizada a estratégia 24-2 Threshold Test with Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Fast que verifica os 54 pontos centrais e inclui pontos periféricos nasais imediatamente acima e abaixo da linha média horizontal. Os critérios de anormalidade foram: anormalidade (*out* ou *General Reduction*) do índice *Glaucoma hemifield test* (GHT); *pattern standard deviation* (PSD) ou *mean deviation* (MD) com $p < 5\%$; ou padrão de perda consistente de anormalidade ocular. O teste não foi considerado válido na presença de erros falsos positivos ou negativos acima de 33% ou a perda de fixação maior de 20% em qualquer dos olhos. Foram avaliados os índices: MD (média dos valores de sensibilidade global em relação às pessoas da mesma idade), PSD (indicador de perda mais acentuada da sensibilidade em determinados pontos do que em outros), GHT (avalia acometimento assimétrico dos hemisférios superior e inferior) e limiar

foveal (limiar de sensibilidade da fóvea como a última luminância perceptível à apresentação). O padrão do campo visual foi caracterizado de acordo com a classificação de Keltner *et al*. (24). De modo geral, o padrão de campo visual foi classificado como normal, artefato, difuso ou localizado.

Sensibilidade ao contraste: foi utilizado o aparelho *CSV1000* (*Vector Vision*, Greenville – OH) em tabela retroiluminada a 2,4 m. Esse aparelho apresenta um sistema fotoelétrico que calibra o nível de iluminação, de forma que mesmo que o ambiente esteja iluminado, a iluminação do teste é constante em 85 cd/m^2. O teste é composto de quatro grupos de 16 círculos pareados dois a dois, com freqüências espaciais de 3, 6, 12 e 18 ciclos/grau apresentadas em quadro retro-iluminado. O examinado deve indicar entre cada par de círculos, aquele que possui as grades que são apresentadas com contraste progressivamente menor embora a freqüência espacial seja a mesma em cada linha.

Visão cromática (Farnsworth-Munsell 100-Hue): examina a habilidade de discriminação cromática, é composto de 85 pastilhas coloridas com mesmo brilho e saturação e seu número de ordem no verso dispostas em quatro caixas. As peças foram retiradas e embaralhadas numa superfície branca e opaca na frente da caixa. O examinado foi instruído para ordenar as peças de acordo com as peças âncoras que estão no início e no final de cada caixa de forma harmônica, sem mudanças súbitas. O teste foi realizado com a sala escurecida e com uma fonte de luz (lâmpada luz do dia Sylvania, com temperatura de cor 6.500K) que imita a luz do dia. Cada olho foi testado separadamente, sem restrição de tempo, na distância de 50 cm. O

escore foi obtido pela pontuação dos erros (subtraem-se dois da soma das diferenças entre o valor numérico de cada pastilha e suas adjacentes, de forma que, se não houver nenhum erro o resultado total será igual a zero). A soma total de erros foi calculada desprezando-se a peça de número 85. A análise foi realizada pela raiz quadrada da soma total de erros. Utilizou-se o critério do Optic Neuritis Study Group em que a soma total de erros maior que a raiz quadrada de 10,5 indica anormalidade.

Placas de Ishihara (versão 36 placas): teste para avaliação de deficiência congênita para cores ou deficências para verde/vermelho. Foi avaliado o número de erro das 17 placas iniciais, monocularmente, em ambiente aberto e naturalmente iluminado pela luz do dia. A presença de três ou mais erros foi considerada anômala.

Acuidade estereoscópica (*Stereo Fly*, *Stereo Optical Co*, Chicago, IL): teste que avalia a capacidade de visão de profundidade. Utiliza estímulo estático e óculos polarizados com disparidade de fixação de 3.000" de arco a 40" de arco.

Fundo de olho: exame realizado por oftalmologista, para observar presença de edema ou atrofia de disco óptico. Quando necessário, foi realizado sob midríase com a instilação de uma gota de tropicamida 1% e uma gota de fenilefrina 10%, três vezes em cada olho, com intervalo de 10 minutos entre uma instilação e outra.

Avaliação motora ocular

Acuidade visual com a correção óptica adequada: longe: monocular e binocular (3 m) utilizando a tabela ETDRS e perto: monocular (33 cm) com a tabela R.A.F. A acuidade visual foi considerada normal para valor igual ou inferior a 0,0 logMAR.

Movimentos oculares

Fixação em frente e nas posições diagnósticas: observando-se a estabilidade da fixação e/ou presença de nistagmo ou oscilações oculares;

Acompanhamento ocular uniforme horizontal e vertical: seguimento de um estímulo visual a distância de um metro, em baixa velocidade, observando a capacidade de acompanhamento de forma contínua e uniforme, sem a presença de movimentos sacádicos corretivos;

Movimentos sacádicos horizontais e verticais, com a troca de fixação entre dois objetos distantes cerca de 40 cm entre si, observando latência, amplitude e acurácia;

Cancelamento do reflexo vestíbulo-ocular: observação do movimento sincrônico de olhos com objeto de fixação, enquanto a cabeça do examinado é rodada na mesma direção, observando a estabilidade da fixação e o aparecimento de movimentos corretivos compensatórios;

Avaliação de nistagmo de rebote: após a fixação lateral extrema de 20 segundos nas latero-versões, presença de nistagmo no retorno da fixação em frente;

Convergência motora: ponto próximo de convergência. Convergência fusional: amplitude vergencial com prismas de base temporal a 33 cm;

Versões e ducções: observação da excursão dos olhos nas posições secundárias e terciárias, presença de hipo ou hiperfunções dos músculos extra-oculares ou limitação da movimentação monocular;

Prisma e cover: longe (3 metros) e perto (33 cm) em posição primária do olhar e nas posições diagnósticas secundárias e terciárias, e na inclinação da cabeça sobre o ombro direito e esquerdo (manobra de Bielschowsky), anotando-se o desvio obtido (foria ou tropia). Considerou-se dentro do padrão de normalidade ortoforia (longe ou perto) ou foria de +2Δ a – 8Δ para perto;

Medida subjetiva do alinhamento ocular longe nas posições diagnósticas acima descritas utilizando filtro vermelho e prismas, anotando-se qualquer diplopia persistente e seu ângulo de fusão com prismas.

Questionário

Foi aplicado o questionário de 25 itens de qualidade de vida visual (VFQ-25)(58) com suplemento de 10 itens neuroftalmológicas (SNO-10)(60). Aos entrevistados foi solicitado que as questões fossem respondidas consoante ao uso da correção óptica adequada, quando fosse o caso. O instrumento foi auto-aplicado, e o examinador conferiu as respostas e esclareceu dúvidas no final.

Neuroimagem

Foram avaliadas lesões em radiação óptica e/ou regiões infratentoriais de pacientes que concluíram os exames em até 35 dias da RM com o aparelho Intera 3

Tesla (*Philips Medical System, Best, the Netherlands*) utilizando as sequências axiais T2, *FLAIR* e *Double Inversion Recovery* (DIR). Para mensuração das lesões na radiação óptica foi utilizada uma escala proposta por Ormerod *et al* (62): quanto à extensão da lesão (0 = sem lesão, 1 = 5 mm, 2 = 6 - 10 mm, 3 = > 10 mm) e quanto à quantidade de lesões hiperintensas nessa mesma região (0 = lesão ausente; 1 = uma lesão; 2 = 2 a 3 lesões; 3 = 4 ou mais lesões). O grupo controle não foi submetido ao exame de RM. Durante o ano de 2009, as avaliações de RM que foram feitas num *scanner* de 2 Tesla, e foram desprezadas por não terem a mesma qualidade técnica do aparelho que o substituiu. Com isso, o grupo de pessoas que passaram por avaliação visual foi de 48 pacientes, mas somente 29 tiveram suas imagens analisadas, a avaliação motora ocular foi feita em 60 pessoas, mas só 42 tiveram suas imagens analisadas.

Análise estatística

Na análise estatística foi utilizado o programa *SPSS 13.0 for Windows* (SPSS, Chicago, IL, USA). Evitou-se o uso de dados separados (unilaterais) de cada olho por tratar-se de estruturas pareadas e não independentes estatisticamente. Preferiu-se utilizar a média e desvio padrão dos valores de acuidade visual monocular; dos indices do campo visual; do número de erros dos testes de Ishihara e Farnsworth-Munsell 100-Hue; e dos valores da sensibilidade ao contraste para cada participante. Para comparar a proporção de anormalidade desses testes também foram usados os valores médios. Testes não paramétricos foram utilizados para comparação entre 2

grupos (Mann-Whitney U) ou 3 grupos (Kruskal Wallis). Quando foi feita comparação entre 3 grupos, foi utilizada a correção de Bonferroni, ajustando o escore de probabilidade para 0,017. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar a relação linear entre duas variáveis. Para comparar proporções, foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para avaliar a relação linear (tendência) entre extensão e quantidade de placas da RM com os índices MD e o PSD foi utilizado o teste Jonckheere-Terpstra. O Método das Equações de Estimação Generalizada modulado para idade foi utilizado para comparar o padrão de campo visual em cada olho dos subgrupos estudados. Para delimitar um ponto de corte para as alterações dos movimentos oculares foi utilizado o intervalo de confiança de 95% para a média. Para o questionário VFQ-25 e o suplemento SNO-10 foram calculados a média e o desvio padrão de cada escore composto e para o escore conjunto, comparando com o grupo controle. O nível de significância adotado foi de 5%.

As avaliações visuais foram realizadas no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da Unicamp no período de março de 2009 a março de 2011. Os exames foram feitos, preferencialmente, no mesmo dia da RM e com o uso da melhor correção óptica, se necessário. Quando não foi possível realizar todos os exames no mesmo dia, o retorno foi agendado para um período de até 30 dias. A avaliação oftalmológica dos pacientes constou de refração, exame pela lâmpada de fenda, fundoscopia e pressão intraocular.

A autora foi responsável pela aplicação dos testes de avaliação visual, (exceto pela maior parte dos exames de perimetria computadorizada, quando teve ajuda das técnicas do setor - Marcia Aparecida Duarte Silva e Silvia Alves Ramos), pela avaliação motora ocular, pela aplicação/conferência do questionário de função visual e pela análise estatística (exceto pela análise do padrão de campo visual com o Método das Equações de Estimação Generalizada modulado para idade, realizado pela estatística do serviço de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas, Cleide Aparecida Moreira Silva). Em situação de dúvida em relação ao exame de movimentação ocular, a autora e seu co-orientador entraram em consenso para a interpretação final. A maioria das avaliações oftalmológicas e/ou de fundo de olho foi feita pela oftalmologista Josie Naomi Iyeyasu. As avaliações da RM foram feitas por dois neuroradiologistas e um neurologista que desconheciam o resultado da avaliação visual. A interpretação dos exames de campo visual foi feita de comum acordo com um oftalmologista especialista em glaucoma (José Paulo Cabral de Vasconcellos). Algumas alterações da movimentação ocular foram filmadas, com o consentimento dos pacientes e voluntários.

RESULTADOS

Via visual

Para este estudo participaram 48 pacientes com EM, idade média 31 ± 8 anos, mediana 29 anos e 25 controles, idade média de 30 ± 9 anos, mediana 28 anos (Mann-Whitney, p=0,311), O grupo EM foi composto por 39 mulheres e 9 homens e o grupo controle por 19 mulheres e 6 homens (teste qui-quadrado p=0,7). Os dados demográficos estão na Tabela 1. O grupo de EM foi classificado de acordo com a história prévia de neurite óptica aguda (estabelecida pela história do paciente de perda visual durante dias com melhora após semanas e comprovada por registro médico) em NO (+) (26 pacientes) ou sem história de neurite óptica em NO (–) (22 pacientes). A forma clínica inicial da EM foi recidivante-remitente em todos pacientes. Todos estavam na fase remissiva da doença (tempo em meses do último surto: mediana de um ano e seis meses, para o subgrupo NO (+) e um ano e quatro meses para o subgrupo NO (-). A faixa etária dos grupos foi semelhante: o subgrupo NO (+) com mediana de 30 anos, o subgrupo NO (-) e o grupo controle com mediana 28 anos. O grupo NO (+) tinha maior tempo de evolução clínica e maior carga de eventos clínicos agudos em relação ao grupo NO (-) (mediana de 9 anos de sintomas com 6 surtos vs mediana de 2 anos e 8 meses de sintomas com 4 surtos). Embora a acuidade visual média desses subgrupos não fosse estatisticamente significativa (mediana de 0,00 em ambos), a AV do grupo NO (+) foi diferente ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (mediana -0,05).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos participantes da avaliação da função visual

	EM		Controle	*p**
	NO (-)	NO (+)		
Número de casos	22	26	25	
Sexo feminino (%)	16 (72)	23 (88)	19 (76)	0,386
Idade, anos, mediana (faixa)	28 (20 – 44)	30 (20 – 51)	28 (20 – 50)	0,423
EDSS, mediana (faixa)	2,0 (0,0 – 4,0)	1,5 (1,0 – 6,0)	–	0,673
Tempo de sintomas, meses, mediana (faixa)	34 (8 – 216)	108 (18 – 320)	–	**0,007**
Último surto, meses, mediana (faixa)	17 (6 – 96)	19 (5 – 144)	–	0,488
Carga de surtos/paciente, mediana (faixa)	4 (1 – 8)	6 (2 – 15)	–	**0,033**
Última NO, meses, mediana (faixa)	–	36 (6 – 192)	–	–
NO inaugural, n (%)	–	11 (42)	–	–
NO recorrente, n (%)	–	14 (54)	–	–
AV, logMAR, mediana (faixa)	0,00 (- 0,2 – 0,05)	0,00 (- 0,15 – 0,1)	-0,05 (-0,1 –0,0)	**0,025**
AV, logMAR, média±DP	-0,03±0,06	-0,00±0,06	-0,05±0,05	

* *p* valor obtido através do teste exato de Fisher para a variável sexo, teste Kruskal Wallis para as variáveis idade e acuidade visual, teste Mann-Whitney para as outras comparações entre dois grupos;

negrito: quando p < 0,05. AV: acuidade visual; DP: desvio padrão; EDSS: escala expandida da incapacidade funcional; logMAR: logaritmo do menor nível de resolução.

A NO (+) bilateral ocorreu em 11 pacientes. A NO (+) foi recorrente em 14 pacientes (53%). A média de incapacidade, medida pelo EDSS foi similar nos dois grupos de pacientes. Os três grupos apresentaram distribuição semelhante para idade e sexo (teste Kruskal Wallis e teste exato de Fisher respectivamente).

Todos os pacientes apresentavam tonometria e biomicroscopia normal. A palidez de papila foi encontrada em 30 pacientes (62%): 18 (69%) com NO (+), 12 (54%) com NO (-). Nenhum paciente apresentou ametropia (em equivalente esférico) acima de cinco dioptrias.

1. Acuidade visual

Exceto em oito pacientes, a acuidade visual monocular, foi igual ou melhor que 0,0 logMAR (equivalente à igual ou melhor que 20/20 Snellen). Dentre esses oito, dois apresentaram AV igual a 0,1 (equivalente 20/25 Snellen) nos dois olhos; quatro apresentaram AV igual a 0,1 em um olho e ≤ 0,0 no outro; e dois apresentaram AV igual a 0,2 (equivalente 20/30) em um dos olhos e ≤ 0,0 no outro. Houve diferença estatística para AV média dos três grupos (Kruskal Wallis, p = 0,025), com significância estatística em relação ao subgrupo NO (+) (correção de Bonferroni, p < 0,017). A AV não se correlacionou com nenhuma variável demográfica.

2. Perimetria estática automatizada

Os índices da perimetria estática (MD, PSD, GHT), tomados pela média dos dois olhos, apresentaram-se alterados (p<0,001) em relação a cada grupo de EM e ao grupo controle (teste Kruskal Wallis), mas não entre os subgrupos EM (teste Mann-Whitney p > 0,1) (Tabela 2). Não houve correlação entre os índices da perimetria e as outras variáveis demográficas.

Tabela 2. Análise descritiva dos índices da perimetria estática automatizada nos grupos de EM e controle.

	EM		**Controle**
	NO (-)	**NO (+)**	
n	22	26	25
MD, dB, mediana (faixa)	-2,84 (-5,76 – 0,35) *	-3,55 (-13,80 – 0,12) *	-0,53 (-1,88 – 1,34)
MD, média ± DP dB	-2,85 ± 1,64 *	-3,93 ± 2,77 *	-0,60 ± 0,81
PSD, dB, mediana (faixa)	2,04 (1,07 – 3,31) *	2,36 (1,28 – 8,10) *	1,37 (0,85 – 1,80)
PSD, média ± DP dB	2,10 ± 0,7 *	2,73 ± 1,69 *	1,36 ± 0,21
Limiar foveal, dB, mediana (faixa)	36,00 (30 – 38,5)*	36,00 (32 – 39)*	37,00 (35 – 39,5)
Limiar foveal, média ± DP, dB	35,47 ± 2,05 *	35,69 ± 1,72 *	37,22 ± 1,02

*p < 0,001 teste Kruskal Wallis com correção de Bonferroni dos grupos EM em relação ao controle; dB: decibéis; GHT: *Glaucoma Hemifield Test*, MD: *mean deviation*, NO (+): história de neurite óptica aguda presente; NO (-): história de neurite óptica aguda ausente, PSD: *pattern standard deviation.*

A proporção de anormalidade dos índices da perimetria visual computadorizada foi semelhante entre o grupo NO (+) e o grupo NO (-), ambos apresentaram p < 0,001 em relação ao grupo controle, mas não entre si. O critério de anormalidade desses índices foi, ou um padrão de perda visual característico ou nível de significância estatística de 5% nos índices PSD e MD, de acordo com o banco de dados fornecido pelo aparelho. O índice GHT foi considerado alterado quando anormal (*out* ou redução generalizada) em um ou dois olhos (Tabela 3).

Tabela 3. Proporção dos índices de perimetria alterados nos grupos EM e controle

	EM		**Controle**
	NO (-)	**NO (+)**	
n	22	26	25
MD, anormal, n, (%)	15 (68,2) *	21 (81) *	1 (4)
PSD, anormal, n, (%)	12 (54,5) *	18 (69,2) *	0
GHT, anormal, n (%)	13 (59) *	17 (65,4) *	0
MD ≤ - 3 dB, n (%)	10 (45,5) *	13 (50) *	0

* teste exato de Fisher com p < 0,001 em relação ao grupo controle e os subgrupos (entre os subgrupos p>0,05).NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente. Critério de anormalidade: MD ou PSD: p < 5% nos 2 olhos ou ≤ 2% em 1 ou 2 olho(s), GHT: fora ou redução geral em 1 ou 2 olho(s). GHT: *Glaucoma Hemifield Test*, MD: *mean deviation*, NO (+): história de neurite óptica aguda presente; NO (-): história de neurite óptica aguda ausente, PSD: *pattern standard deviation.*

Padrão de defeito do campo visual

A distribuição dos defeitos de campo visual foi semelhante entre os dois subgrupos de EM ($p > 0,1$), mas diferente em relação ao grupo controle ($p < 0,001$) (pelo Método das Equações de Estimação Generalizada) (Tabela 4).

O padrão difuso foi o mais frequente nos subgrupos de EM. Dentre as alterações localizadas, o padrão arqueado e o arqueado parcial foram os mais frequentes, presentes em 12 olhos. Os outros defeitos localizados foram: hemianopsia homônima parcial (n = 2), cunha temporal (n = 1) e degrau nasal (n = 1).

Duas pessoas, grupo NO (+), apresentaram perda moderada do campo visual, com sensibilidade global (MD) menor que – 6 dB. Uma delas (MD médio -13,80dB) teve três episódios de NO (um em um olho e dois em outro), o último ocorrera há mais de 1 ano e, embora apresentasse AV igual ou melhor que 0.0logMAR monocularmente, apresentava campo arqueado nos dois olhos (MD -15,49dB e -12,11dB respectivamente). A outra pessoa (MD médio -9,61dB) tinha tido um único surto de NO, há sete meses, a AV desse olho era 0,2 logMAR (o outro olho teve AV -0,1logMAR), com padrão de perda arqueado no pior olho (MD -9,95dB) e arqueado parcial no melhor olho (MD -9,26dB). Nenhuma pessoa apresentou perda profunda (pior que – 20 dB).

Tabela 4. Distribuição do padrão de campo visual nos grupos EM e controle

	EM		Controle
	NO (-)	NO (+)	
	n=44	n=52	50
Normal	**25**	**19**	**96**
Artefato	**2**	**2**	**4**
Difuso	**56**	**46**	-
Widespread	36	23	-
Múltiplo Foco	20	23	-
Localizado	**16**	**33**	-
Arqueado	5	12	-
Arqueado parcial	11	13	-
Cunha Temporal	-	2	-
Degrau nasal	-	2	-
Hemianopsia parcial	-	4	-

NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

O padrão de campo visual, de acordo com a distribuição binocular (Tabela 5), apontou um único caso de defeito binocular, uma hemianopsia homônima parcial, incongruente (Figura 1).

Tabela 5. Padrão de campo visual de acordo com a distribuição binocular

Campo visual de AO	NO (-)	NO (+)	Controle
	n = 22	n = 26	n = 25

Defeito difuso / artefato	1	1	-
Defeito difuso bilateral	9	7	-
Defeito difuso / localizado	3	6	-
Defeito difuso / normal	2	3	-
Defeito localizado bilateral	2	5	-
Defeito tipo artefato / normal	0	0	2
Defeito localizado / normal	0	1	-
Normal bilateral	5	3	23
Defeito difuso / artefato	1	1	-

NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

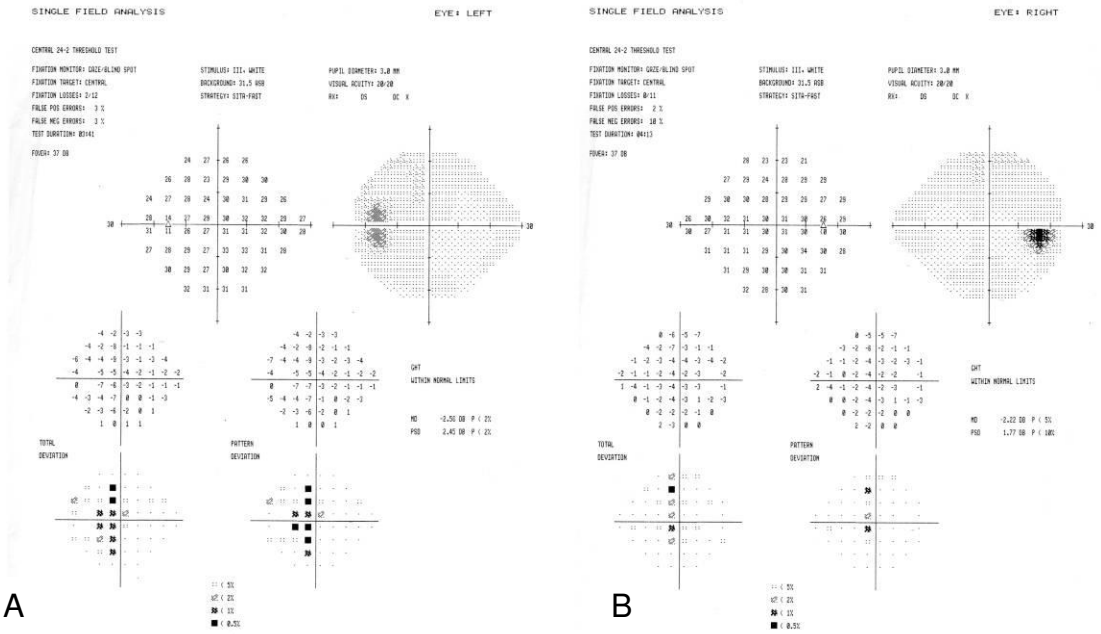


Figura 1. Perimetria computadorizada estática *24-2 Sita-fast Humphrey*, hemianopsia homônima parcial esquerda. A. olho esquerdo e B. olho direito.

Houve correlação moderada entre a maior carga de surtos e os valores mais baixos (piores) do índice de sensibilidade global (MD) (Spearman rho: r= - 0,287, p < 0,05).

3. Visão de cores

Placas de Ishihara

No teste de cores com as placas de Ishihara, os erros (tomados pela média dos dois olhos) foram maiores no grupo NO (+) em relação ao NO. Os dois subgrupos de EM apresentaram pior desempenho em relação ao grupo controle (p < 0,001 para NO (+) e p = 0,001 para NO (-)) (Tabela 6).

Tabela 6. Erros das Placas do Ishihara nos grupos EM e controle.

	EM (n = 48)		**Controle**
	NO (-)	**NO (+)**	
	22	26	25
Ishihara, erros, mediana (faixa)	0,5 (0 – 3,5)*	1,5 (0 – 16) ‡	0,0 (0 – 1,5)
Ishihara, erros, média ± DP	0,88 ± 1 *	2,7 ± 3,7 ‡	0,22 ± 0,44

Teste Kruskal Wallis com correção de Bonferroni * p < 0,005 e ‡ p < 0,001 em relação ao grupo controle. NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

Quanto ao padrão de anormalidade, doze pessoas fizeram mais de dois erros (Tabela 7), dez dessas no grupo com história de NO aguda (teste exato de Fisher, p

> 0,05 entre subgrupos NO). No subgrupo NO (-) dois pacientes fizeram erros leves (não mais de quatro por olho). No subgrupo NO (+), monocularmente, cinco pessoas fizeram mais de 7 erros; em quatro delas a AV era maior que 0,0 logMAR (pior que 20/20 Snellen).

Tabela 7. Placas de Ishihara: proporção de erros nos grupos EM e controle.

	EM (n=48)		Controle
	NO (-)	NO (+)	
	22	26	25
0 – 2 erros, n (%)	20 (91)	16 (61,5)	25 (100)
> 2 < 7 erros, n (%)	2 (9)	6 (23)	-
≥ 7 erros, n (%)	0	4 (15,4)	-

NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

Houve correlação (Spearman rho) das placas de Ishihara com a AV ($p < 0,005$, $r = 0,4$), com o valor do limiar foveal ($p < 0,05$, $r = - 0,34$) e com o tempo da última NO ($p < 0,05$, $r = 0,287$).

Teste de discriminação cromática Farnsworth-Munsell 100 – hue

Devido a problemas de agenda e disponibilidade dos participantes, nem todos puderam fazer o teste de discriminação cromátrica. Houve ausência de três pessoas no subgrupo NO (-), cinco pessoas no subgrupo NO (+) e uma pessoa no grupo controle para o referido teste.

O Farnsworth-Munsell 100-Hue, tomado pela mediana da soma total de erros, demonstrou discriminação cromática semelhante entre os dois subgrupos (p=0,665)

e significância estatística em relação ao grupo controle (teste Kruskall Wallis com correção de Bonferroni: $p < 0,001$) (Tabela 8).

Tabela 8. Análise descritiva da soma total dos erros do exame Farnsworth-Munsell 100-Hue

	EM		**Controle**
	NO (-)	**NO (+)**	
n	19	21	24
100-Hue, STE, mediana (faixa)	89 (24 - 363)*	102 (20 -263)*	46 (2 - 83)
100-Hue, STE, média ± DP	116 ± 83 *	114 ± 56 *	44,8 ± 24,15

* p valor < 0,01 obtido através do teste Kruskal Wallis com correção de Bonferroni entre os subgrupos EM e controle. 100 Hue: teste Farnsworth-Munsell 100-Hue, NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente, STE soma total de erros.

Os dois subgrupos de EM não se diferenciaram em qualquer das faixas (discriminação baixa, média ou ótima), mas foram significantemente diferentes em relação ao grupo controle (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição soma total de erros do Farnsworth-Munsell 100-Hue

	EM (n=40)		**Controle**
	NO (-)	**NO (+)**	
	19	21	24
Ótima: soma total de erros < 17, n (%)	0	0	3 (12,5)
Média : soma total de erros 17 à 110, n (%)	11 (58) *	12 (57) *	21 (87,5)

Fraca: soma total de erros > 110, n (%)	8 (42)	9 (43)	0

*p valor <0,001 obtido através do teste Kruskal Wallis. NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

A soma total de erros do Farnsworth-Munsell 100-Hue (média 115±70, mediana 101, mínimo 20 – máximo 363) teve correlação (Sperman bi-caudal) com o índice do limiar foveal ($p < 0,005$, $r = - 0,439$), com o índice de sensibilidade global MD ($p < 0,05$, $r = -0,392$) e com o EDSS ($p < 0,05$, $r = 0,402$).

4. Sensibilidade ao contraste

Neste teste também houve participação parcial dos pacientes por indisponibilidade de tempo, no grupo NO (-) houve perda de um paciente e no subgrupo NO (+) houve perda de cinco pacientes. O subgrupo NO (+) teve pior desempenho no teste de sensibilidade ao contraste em relação ao grupo controle ($p < 0,001$ para todas as freqüências espaciais). O subgrupo NO (-), aplicando-se a correção de Bonferroni, apresentou desempenho semelhante ($p > 0,017$) comparado com o grupo controle. Pelo teste de Kruskall Wallis, a significância estatística entre as 4 frequencias espaciais foi maior para a freqüência de 12 cpg. Entre os dois subgrupos de EM, houve desempenho diferente ($p < 0,017$) para a frequencia de 6 ciclos/grau (Tabela 10).

Tabela 10. Análise descritiva da sensibilidade ao contraste nos grupos EM e controle

	EM						Controle		
	NO (-) n = 21			NO (+) n = 21			n = 25		
	Mediana	Média ± DP	Faixa	Mediana	n = 21	Faixa	Mediana	n = 25	Faixa
3 cpg	1,63	1,69 ± 0,14	1,42 – 1,93	1,63	1,64 ± 0,14*	1,40 – 1,93	1,71	1,77 ± 0,10	1,63 – 1,96
6 cpg	1,92	1,96 ± 0,13‡	1,70 – 2,14	1,84	1,85 ± 0,11*	1,63 – 2,07	1,99	2,00 ± 0,10	1,77 – 2,14
12 cpg	1,54	1,56 ± 0,19	1,17 – 1,92	1,47	1,42 ± 0,19*	1,01 – 1,69	1,69	1,69 ± 0,12	1,47 – 1,92
18 cpg	1,18	1,12 ± 0,18	0,73 – 1,48	1,10	1,03 ± 0,22*	0,55 – 1,40	1,25	1,24 ± 0,14	0,96 – 1,60

p valor obtido através do teste Kruskal Wallis com correção de Bonferroni, * p< 0,001 em relação ao grupo controle, ‡ p < 0,017 entre os subgrupos EM. Cpg: ciclos por grau; NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente.

Os resultados do grupo controle foram utilizados para compor a faixa de normalidade (2 DP acima ou abaixo da média) como referência. Dessa forma, estabeleceu-se o limite inferior de normalidade para as freqüências 3, 6, 12 e 18 cpg, sendo respectivamente: 1,57; 1,80; 1,45; e 0,96 unidades logarítmicas. De acordo com esse critério obtivemos o quadro de anormalidades mostrado na Tabela 11, em que o pior desempenho dos dois subgrupos foi em relação à frequencia de 12 cpg. O grupo NO (+) teve $p < 0,05$ em todas as freqüências, em relação ao grupo controle. O grupo NO (-) teve $p < 0,05$ nas freqüências de 3 e 12 cpg. Os dois subgrupos EM foram semelhantes entre si quanto à quantidade de respostas abaixo do normal.

Tabela 11. Proporção de anormalidades da sensibilidade ao contraste nos grupos EM e controle

	NO (-) (n=21)	NO (+) (n=21)	Controle (n=25)
	n (%)	n (%)	n (%)
3 cpg < 1.57	4 (19)*	7 (33,3)*	0
6 cpg < 1.80	3 (14,3)	6 (28,6)*	1 (4)
12 cpg < 1.45	7 (33,3)*	10 (47,6)*	0
18 cpg < 0.96	3 (14,3)	5 (23,8)*	0

* p < 5% em relação ao subgrupo EM e o controle pelo teste exato de Fisher, Cpg: ciclos por grau, NO (+): história de neurite óptica presente, NO (-): história de neurite óptica ausente. Critério de normalidade: valores em unidades logarítmicas igual ou maiores de 1,57 para 3 cpg; 1,80 para 6 cpg; 1,45 para 12 cpg; e 0,96 para 18 cpg.

Houve correlação entre a sensibilidade ao contraste nas freqüências espaciais de 12 cpg (p < 0,05, r = - 0,4) e 18 cpg (p < 0,001 e r = - 0,49) com a AV.

5. Resumo da avaliação clínica entre grupo EM e controle

A avaliação clínica do grupo EM apresentou pior desempenho em relação ao gupo controle em todos os testes, exceto pelo teste de acuidade estereoscópica (Tabela 12). Observe-se que a presença de estrabismo ou ambliopia foi critério de exclusão para todos os participantes.

Tabela 12. Sumário da avaliação clínica dos grupos EM e controle

	EM (n=48)	**Controle (n=25)**	**p***
Sexo feminino, n (%)	39 (81)	19 (76)	0,761
Idade, anos			
Mediana (faixa)	29 (20 – 51)	28 (20 – 50)	0,311
Media ± DP	30 ± 8	31 ± 8	
Acuidade visual, logMAR			
Mediana (faixa)	0,0 (-0,2 – 0,1)	-0,05 (- 0,1 – 0,0)	**0,018**
Media ± DP	-0,01± 0,00	-0,05± 0,05	
Acuidade estereoscópica, segundos de arco			
Mediana (faixa)	40 (40 – 400)	40 (40 – 40)	0,097
Media ± DP	49 ± 52	40 ± 0,0	
Perimetria estática computadorizada, índices			
Mean deviation, dB			
Mediana (faixa)	-3,10 (-13,80 – 0,35)	-0,53 (-1,88 – 1,34)	**0,0001**
Media ± DP	-3,43 ± 2,36	-0,6 ± 0,8	
Pattern standant deviation, dB			
Mediana (faixa)	2,16 (1,07 – 8,10)	1,37 (0,85 – 1,80)	**0,0001**
Media ± DP	2,44 ± 1,36	1,36 ± 0,21	
Limiar foveal, dB			
Mediana (faixa)	36 (30-39)	37 (35-39,5)	**0,0001**
Media ± DP	35,59 ± 1,85	37,2 ± 1,02	
Visão cromática			
Placas de Ishihara, soma dos erros			
Mediana (faixa)	1 (0 – 16)	0 (0 – 1,5)	**0,0001**
Media ± DP	1,88 ± 2,94	0,2 ± 0,4	
Farnsworth - Munsell 100 Hue, soma total dos erros ‡			

Mediana (faixa)	101 (20 – 364)	46 (2 – 83)	**0,0001**
Media ± DP	115 ± 70	45 ± 24	
Sensibilidade ao contraste, frequencia espacial, unidade logarítmica §			
3 ciclos por grau			
Mediana (faixa)	1,63 (1,40 – 1,93)	1,78 (1,63 – 1,96)	**0,001**
Media ± DP	1,67 ± 0,14	1,78 ± 0,1	
6 ciclos por grau			
Mediana (faixa)	1,92 (1,63 – 2,14)	1,99 (1,77 – 2,14)	**0,003**
Media ± DP	1,90 ± 0,13	2,00 ± 0,10	
12 ciclos por grau			
Mediana (faixa)	1,47 (1,01 – 1,92)	1,69 (1,47 – 1,92)	**0,0001**
Media ± DP	1,49 ± 0,20	1,68 ± 0,11	
18 ciclos por grau			
Mediana (faixa)	1,10 (0,55 – 1,48)	1,25 (0,96 – 1,60)	**0,001**
Media ± DP	1,07 ± 0,20	1,24 ± 0,13	

* p valor obtido através do teste exato de Fisher para a variável sexo; teste Mann-Whitney para as demais variáveis. ‡ EM, n=40, controle, n=24; § EM, n=42; dB: decibéis; DP: desvio padrão; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução. Negrito $p < 0,05$.

Para evitar que a comparação estivesse contaminada pela presença de AV abaixo do normal, excluímos os resultados das pessoas que apresentaram AV monocular > 0,0 logMAR (correspondente a ≤ 20/25). Mesmo desta forma, o grupo EM manteve pior desempenho das funções visuais em relação ao grupo controle (Tabela 13).

Tabela 13. Sumário da avaliação clínica do grupo EM com AV ≥ 0,0 logMAR e controle

	EM (n = 40)	**Controle (n=25)**	**p***
Idade, anos, mediana (faixa)	29 (20 – 51)	28 (20 – 50)	0,417
Sexo feminino, n (%)	34 (85)	19 (76)	0,513
AV, logMAR, mediana (faixa)	-0,00 (-0,2 – 0,0)	-0,05 (- 0,1 – 0,0)	0,161
Acuidade estereoscópica, segundos de arco, mediana (faixa)	40 (40 – 60)	40 (40 – 40)	0,26
Perimetria estática computadorizada, dB			
MD, mediana (faixa)	-2,86 (-5,78 – 0,35)	-0,53 (-1,88 – 1,34)	**0,0001**
PSD, mediana (faixa)	2,07 (1,07 – 4,31)	1,37 (0,85 – 1,80)	**0,0001**
Limiar foveal, mediana (faixa)	36 (32 – 39)	37 (35 – 39,50)	**0,001**
Visão cromática			
Soma de erros Ishihara, mediana (faixa)	0,5 (0 – 9)	0 (0 – 1,50)	**0,001**
Soma total dos erros, 100-Hue, mediana (faixa)‡	99 (19 – 226)	46 (2 – 83)	**0,0001**
Sensibilidade ao contraste, unidades logarítmicas§			
3 cpg, mediana (faixa)	1,63 (1,49 – 1,93)	1,78 (1,63 – 1,96)	**0,002**
6 cpg, mediana (faixa)	1,92 (1,70 – 2,14)	1,99 (1,77 – 2,14)	**0,011**
12 cpg, mediana (faixa)	1,54 (1,08 – 1,92)	1,69 (1,47 – 1,92)	**0,0001**
18 cpg, mediana (faixa)	1,18 (0,73 – 1,48)	1,25 (0,96 – 1,60)	**0,005**

* p valor obtido através do teste exato de Fisher para a variável sexo e teste Mann-Whitney para as demais variáveis. ‡ EM, n=34, controle, n=24; § EM, n=36; 100-Hue: teste Farnsworth Munsell 100 Hue; cpg: ciclos por grau; DP: desvio padrão, GHT: *Glaucoma Hemifield Test*; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; MD: *mean deviation*; NO (+): história de neurite óptica aguda presente; NO (-): história de neurite óptica aguda ausente; PSD: *pattern standard deviation*. Negrito $p < 0,05$.

Dentre os pacientes do grupo NO (-) 12 dos 22 (55%) estiveram abaixo do nível de normalidade em dois ou mais dos testes de função visual (AV, Ishihara, Farsnworth, índices de campo visual, MD abaixo de -3dB, sensibilidade ao contraste (em 3 ou 4 frequencias espaciais). No grupo NO (+), 19 dos 26 pacientes (73%) estiveram abaixo da normalidade, utilizando o mesmo critério. Ocorreu, portanto, no grupo EM, anormalidade em dois ou mais testes em 65% e normalidade em todos os testes visuais em quatro pessoas (8%), sendo uma do grupo NO(+). A tabela descritiva encontra-se no Apêndice.

6. Proporção de exames alterados nos grupos de EM e controle

Quando utilizamos o critério de normalidade acima descrito e comparamos a porcentagem de testes alterados, obtivemos nível de significância estatística de 5% para todos os testes em relação ao grupo NO (-) e o grupo controle; todos os índices da perimetria, o teste de Farnsworth Munsell 100 Hue e o teste de sensibilidade ao contraste nas freqüências de 3 e 12 cpg em relação ao grupo NO (-) e controle. Entre

os dois subgrupos de EM o índice de anormalidade foi maior em relação ao grupo NO (+) apenas no teste das placas de Ishihara (Tabela 14 e Figura 2).

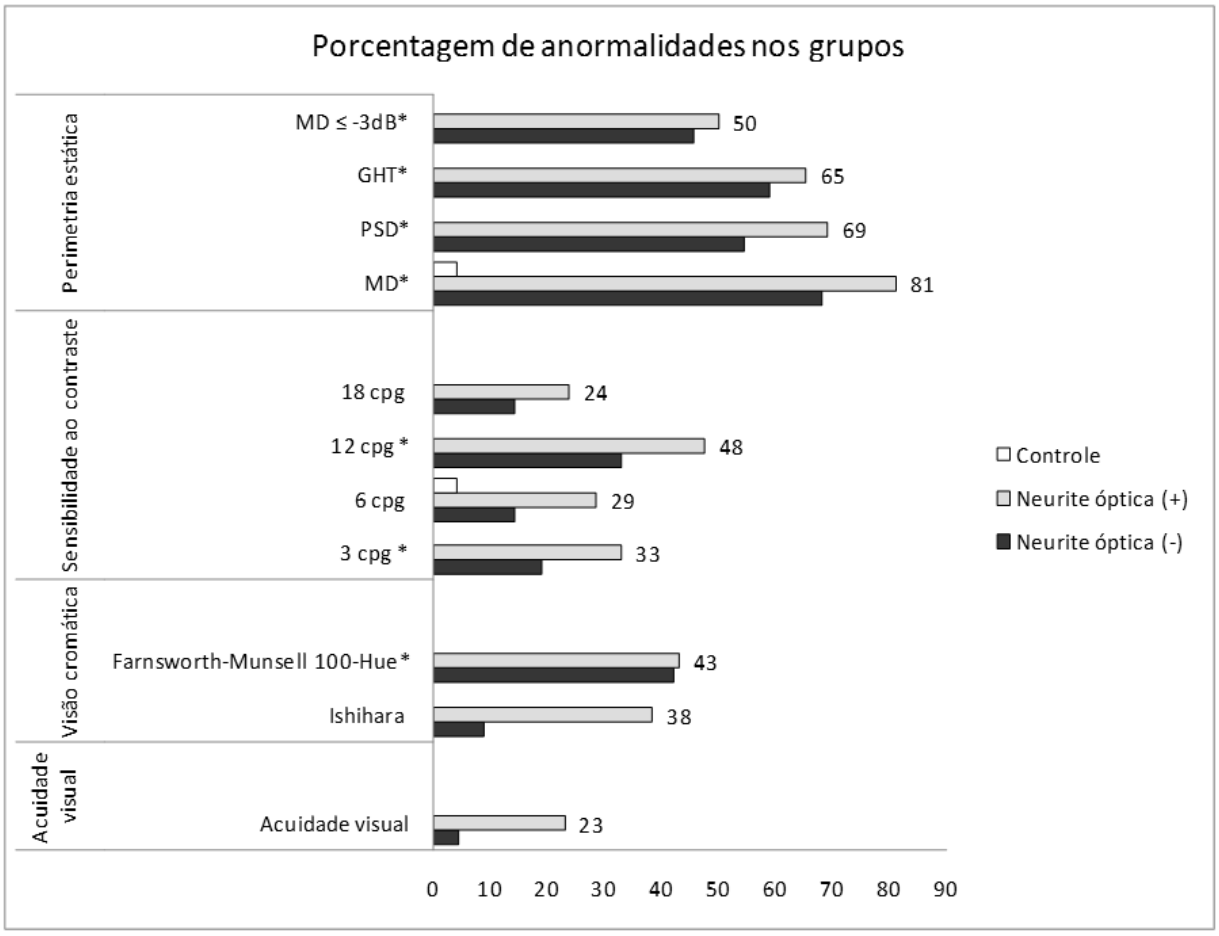


Figura 2. Porcentagem de anormalidade nos grupos controle e EM

* p < 0,05 entre grupo NO (-) e controle. GHT: *Glaucoma Hemifield Test*; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução*;* MD: *mean deviation*; neurite óptica (+): história de neurite óptica aguda presente; neurite óptica (-): história de neurite óptica aguda ausente; PSD: *pattern standard deviation*

Tabela 14. Proporção de anormalidades nos testes realizados nos grupos EM e controle

	EM		Controle
	NO (-)	**NO (+)**	
Acuidade visual, média, > 0,0 logMAR, n (%)	1 (4,5)	6 (23)*	0
Visão de cores, média			
Ishihara, erros > 2, n (%)	2 (9)	10 (38,4)‡	0
100-Hue, soma total de erros > 110, n (%)	8 (42)*	9 (43)*	0
Sensibilidade ao contraste, unidades logarítmicas			
3 cpg < 1,57, n (%)	4 (19)*	7 (33,3)*	0
6 cpg <1,80, n (%)	3 (14,3)	6 (28,6)*	1 (4)
12 cpg < 1,45, n (%)	7 (33,3)*	10 (47,6)*	0
18 cpg < 0,96, n (%)	3 (14,3)	5 (23,8)*	0
Perimetria computadorizada estática			
MD, < 5% n, (%)	15 (68,2)*	21 (81)*	1 (4)
PSD,< 5%, n, (%)	12 (54,5)*	18 (69,2)*	0
GHT, *out*, n (%)	13 (59)*	17 (65,4)*	0
MD < -3 dB, n (%)	10 (45,5)*	13 (50)*	0

* p valor < 0,05 obtido através do teste exato de Fisher em relação ao subgrupo EM e controle. ‡ p valor < 0,05 obtido através do teste exato de Fisher em relação aos subgrupos EM e controle. 100 Hue: teste Farnsworth Munsell; cpg: ciclos por grau; DP: desvio padrão, GHT: *Glaucoma Hemifield Test*; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; MD: *mean deviation*; NO (+): história de neurite óptica aguda presente; NO (-): história de neurite óptica aguda ausente; PSD: *pattern standard deviation.* Negrito p < 0,05. Para o teste

Farnsworth 100-Hue NO (+) n = 21, NO (-) n = 19. Para o teste de sensibilidade ao contraste NO (+) e NO (-) n = 21.

7. IRM e a presença de lesões na via visual posterior

Um subgrupo de 29 pacientes com EM, foi submetido, dentro do intervalo de 35 dias, à IRM. Foi feita a análise da distribuição de placas de EM na porção posterior da via óptica: radiações ópticas até o córtex calcarino. Foram avaliadas a extensão das lesões e seu número relativo, como já descrito. Não houve diferença entre a distribuição das placas e a história de NO ($p > 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição das placas na via visual posterior, nos grupos EM

	NO (-) (n=10)	**NO (+) (n=19)**
Extensão (mm)	% (n)	% (n)
Sem lesão	0	5,3 (1)
5	30 (3)	10,5 (2)
5,5 – 10	40 (4)	47,4 (9)
> 10	30 (3)	36,8 (7)
Quantidade		
Sem lesão	0	5,3 (1)
1	30 (3)	5,3 (1)
2 – 4	40 (1)	10,5 (2)
≥ 5	30 (6)	78,9 (15)

NO (+): história de neurite óptica aguda presente; NO (-): história de neurite óptica aguda ausente

O paciente que apresentou hemianopsia homônima esquerda também apresentou placa de EM na região occipital direita (Figura 3).

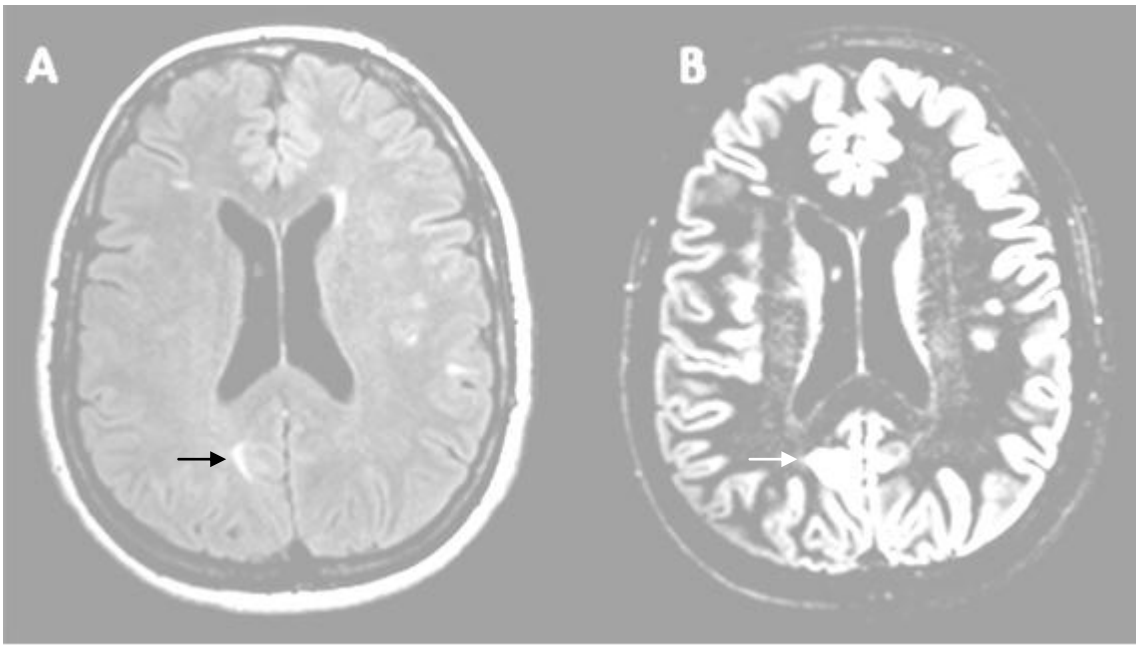


Figura 3. Lesão na região occipital direita. A. IRM axial Flair. B. IRM axial DIR.

Houve associação entre a extensão das lesões e os índices do campo visual (MD e PSD), com índices menores (piores) do MD e maiores do PSD (Tabela 16) em lesões maiores de 10mm comparadas às lesões de 5 mm ($p < 0,05$ Kruskal Wallis em ambos). O teste Jonckheere-Terpstra evidenciou uma tendência de piores (maiores) índices do MD quanto maiores e mais numerosas as lesões ($p < 0,05$).

Tabela 16. Descrição dos índices do campo visual de acordo com a extensão da lesão

Extensão das lesões	MD		PSD	
	Mediana (faixa)	Média ± DP	Mediana (faixa)	Média ± DP
sem lesão (n=1)	-1,32	-1,32	1,30	1,30
5 mm (n = 5)	-2,40 (-2,43 – 0,35)*	-1,50 ± 1,29	1,41 (1,07 – 2,27)	1,65 ± 0,51
5,5 – 10 mm (n =13)	-2,43 (-5,04 – 0,12)	-2,64 ± 1,53	1,81 (1,28 – 2,89)	2,02 ± 0,55
> 10 mm (n = 10)	-4,50 (-13,80 – -0,85)	-5,52 ± 3,64	2,68 (1,49 – 8,10)	3,65 ± 2,32

* $p < 0,012$ (0 - 5 mm x > 10 mm) teste Kruskal Wallis com correção de Bonferroni.

MD, *mean deviation*; PSD, *pattern standard deviation*

Via motora ocular

Para este estudo participaram 60 pacientes, idade média 33 ± 9 anos, 48 mulheres e 12 homens e 35 voluntários, idade média 30 ± 8 anos, 25 mulheres e 10 homens (teste exato de Fisher p = 0,62). Os dados demográficos estão na Tabela 17.

Tabela 17. Dados demográficos e clínicos dos participantes da avaliação motora ocular

	EM	Controle	p
n	60	35	
Sexo feminino (%)	47 (78)	26 (74)	> 0,1
Idade, anos			
Mediana (faixa)	32 (20-54)	28 (18-50)	
Média ± DP	32 ± 9	30 ± 8	> 0,1
Escala expandida da incapacidade funcional			
Mediana (faixa)	2,0 (0,0-6,0)	-	-
Média ± DP	2,0 ± 1,1	-	-
Início dos sintomas, meses			
Mediana (faixa)	72 (8 – 320)	-	-
Média ± DP	89 ± 70	-	-
Último surto, meses			
Mediana (faixa)	18 (3-144)	-	-
Média ± DP	29 ± 30	-	-
Diplopia inaugural, n (%)	12 (20)	-	-
Surto clínico de diplopia, n (%)	35 (58)	-	-
AV binocular estática, logMAR			
Mediana (faixa)	-0,1 (- 0,2 – 0,1)	-0,1 (- 0,2 – 0,0)	
Média± DP	- 0,06 ± 0,08	-0,13 ± 0,06	**< 0,0001**
AV binocular, dinâmica, logMAR			
Mediana (faixa)	0,2 (0,0 – 1,0)	0,1 (-0,1 – 0,3)	**< 0,005**
Média ± DP‡	0,25±0,19	0,13±0,08	
Acuidade estereoscópica, segundos de arco			

Mediana (faixa)	40 (40 – 400)	40 (40 – 50)	>0,1
Média± DP	47,1 ± 47	40 ± 1,7	

* p < 0,05 (teste Mann-Whitney) ǂ EM, n = 55, controle, n = 29. AV: acuidade visual, DP: desvio padrão.

Avaliação clínica dos movimentos oculares

Para a avaliação dos movimentos oculares foi feito um escore em que foram observadas as seguintes alterações dos movimentos oculares: a instabilidade de fixação em frente; a presença de nistagmo induzido pela fixação nas posições secundárias; a presença de movimentos sacádicos corretivos no acompanhamento ocular lento; a falha na capacidade do cancelamento do reflexo vestíbulo ocular durante o acompanhamento simultâneo da cabeça e de um objeto em movimento; a falta de acurácia na troca sacádica horizontal e vertical; a incapacidade de manter a convergência com a aproximação lenta de um objeto, até 10 cm da borda orbital; a presença inequívoca de oftalmoplegia internuclear caracterizada por redução da velocidade ou amplitude de adução do olhar conjugado lateral, acompanhada por hipermetria ou movimentos nistagmóides na abdução do olho contralateral; e a presença de oftalmoparesia infranuclear (HT) (Anexo 2).

De acordo com esse escore, pudemos observar que a presença de alterações dos movimentos oculares presentes também nos controles presença de movimentos corretivos no acompanhamento ocular lento, falha do cancelamento do reflexo vestíbulo-ocular e ponto próximo de convergência afastado. Decidimos então, estabelecer um ponto de corte para classificar a presença anômala de movimentos

oculares. Foi utilizado o escore maior que 1,6 como ponto de corte para definir a presença de movimentos oculares anômalos (índice de confiabilidade de 95% sobre a média dos 60 pacientes).

Utilizando esse critério, o grupo com presença de movimentos oculares anômalos (MOA (+)) foi formado por 29 pessoas (48%), idade mediana de 28 anos (20 – 50), tempo mediano de doença de 95 meses (16 – 320), EDSS mediano de 2,5 (0,0 – 6,0). Vinte pessoas (69%) tinham história anterior de diplopia durante o curso da doença. O grupo sem alterações motoras oculares (MOA (–)) foi formado por 31 pessoas (52%), idade mediana de 34 anos (20 – 54), tempo mediano de doença de 60 meses (8 – 276), EDSS mediano de 1,5 (0,0 – 3,5). A história de diplopia anterior ocorreu em 15 pessoas (48%). Houve diferença estatística significante ($p<0,05$) entre os dois grupos, de acordo com o teste Mann-Whitney em relação à idade, mas não ($p>0,05$) em relação ao tempo de doença e EDSS. A história de diplopia anterior não diferenciou os dois grupos (teste exato de Fisher>0,05). De acordo com esse escore, todos os controles foram classificados como não portadores de movimentos oculares anômalos.

Os movimentos anômalos mais freqüentes no grupo MOA(+) foram a falha do cancelamento do RVO e a dismetria sacádica, a presença de movimentos corretivos durante o acompanhamento ocular, pela presença de nistagmo induzido pela fixação e pelo quadro de OIN. Entre os pacientes EM e os controles, houve significância estatística com $p<0,001$ em relação aos quatro primeiros testes (Tabela 18).

Tabela 18. Ocorrência de movimentos oculares anômalos nos grupos MOA (+), MOA (-) e controle

Movimentos oculares anômalos	MOA (+) (n=29)		MOA (-) (n=31)		Controles (n=35)	
Fixação instável em frente	4	13,8%	1	3,2%	0	0,0%
Cancelamento bilateral do RVO com movimentos corretivos*	22	75,9%	5	16,1%	0	0,0%
Acompanhamento bilateral com movimentos corretivos*	14	48,3%	1	3,2%	1	2,9%
Dismetria sacádica bilateral*	22	75,9%	1	3,2%	1	2,9%
OIN evidente *	5	17,2%	0	0,0%	0	0,0%
Nistagmo bilateral induzido pela fixação*	9	31,0%	2	6,5%	0	0,0%
Ponto próximo de convergência maior que 10 cm	6	20,7%	1	3,2%	1	2,9%
Oftalmoparesia infranuclear	1	3,4%	0	0,0%	0	0,0%

Abreviatura: OIN oftalmoplegia internuclear, MOA (+) subgrupo movimentos oculares anômalos presentes, MOA (-) movimentos oculares anômalos ausentes, RVO reflexo vestíbulo-ocular

* $p < 0,05$ entre os subgrupos MOA (+) e MOA (-)

Imagens de ressonância magnética e avaliação dos movimentos oculares

Presença de lesões infratentoriais relacionadas à movimentação ocular e às alterações clínicas

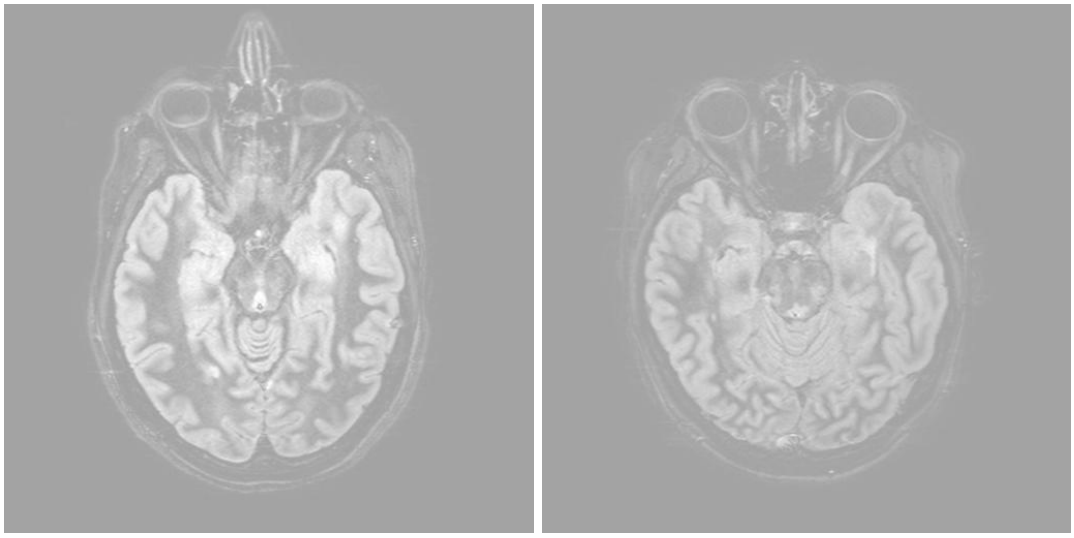
Quarenta e duas pessoas do grupo de EM passaram por exame de IRM (escâner 3 Tesla *Philips*, utilizando as sequencias axiais: T2, *FLAIR* e *DIR*, todas com cortes de 3 mm) no período de 30 dias da avaliação motora ocular. As imagens de dois pacientes foram excluídas por problemas técnicos. As lesões, nas estruturas infratentoriais relacionadas ao movimento dos olhos dos 40 pacientes, foram

avaliadas por dois neuroradiologistas que não tinham acesso aos dados clínicos dos pacientes. Foram identificadas lesões no bulbo em 11 pessoas; na ponte em 25 pessoas e no mesencéfalo em 15 pessoas. No cerebelo (incluindo os pedúnculos cerebelares) foram localizadas lesões em 25 pessoas (Tabela 19). Cinco pessoas (12,5%) apresentaram múltiplas lesões em tronco e cerebelo.

Tabela 19. Frequencia de lesões infratentoriais nas IRM de 40 pacientes com EM

Localização	%	n
Bulbo	27,5	11
Ponte	62,5	25
Mesencéfalo	37,5	15
Tronco cerebral	**70,0**	**28**
Cerebelo	**62,5**	**25**
Tronco ou cerebelo	**80,0**	**32**

Na Figura 4, cortes em diferentes níveis infratentoriais com lesões em estruturas relacionadas aos movimentos dos olhos.



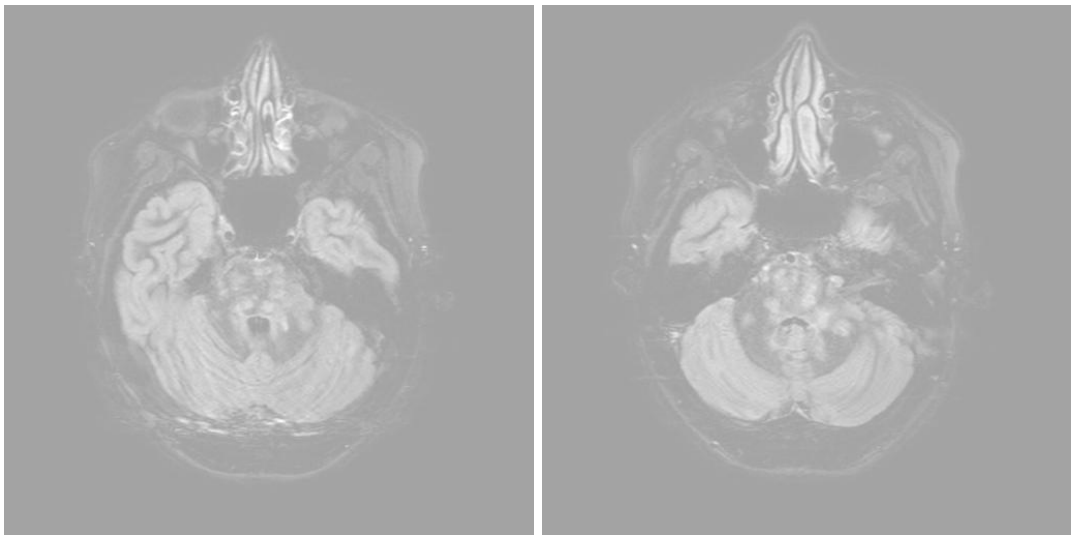


Figura 4. IRM, axial, *double inversion recovery,* lesões infratentoriais, em diversos níveis do tronco cerebral e cerebelo.

Oito pacientes (20%) não apresentaram lesão infratentorial.

O escore dos movimentos oculares do grupo EM que fizeram a RM (n=40) mostrou relação com a presença de lesões em tronco e cerebelo (p<0,001 Jonckheere-Terpstra Test). O escore maior esteve associado às lesões presentes em três ou quatro regiões da fossa posterior (entre bulbo, ponte, mesencéfalo e cerebelo) em relação aqueles que não apresentaram lesão infratentorial (Kruskal Wallis com correção de Bonferroni) Tabela 20 e Figura 5.

Tabela 20. Análise descritiva do escore dos movimentos oculars anômalos nos grupos MOA (+), MOA (-) e EM, em relação à quantidade de regiões infratentoriais (bulbo, ponte, mesencéfalo e cerebelo) com lesões visíveis por ressonância magnética.

Lesão infratentorial	MO (+) (n=20)	Escore (média±DP)	MO (-) (n=20)	Escore (média±DP)	Total EM (n=40)	Escore (média±DP)

Ausente	1	2,0	7	0,29±0,39	8	0,5± 0,7
Lesão em 1 região	2	3,0±1,41	3	0,33±0,57	5	1,4±1,67
Lesão em 2 regiões	5	3,9±2,4	10	0,85±0,62	15	1,8±2,03
Lesão em 3 regiões	7	3,78±1,63	-	-	7	3,78±1,63*
Lesão em 4 regiões	5	5,0±2,31	-	-	5	5,0±2,31*

**p<0,005 Kruskal Wallis com correção de Bonferroni para lesão em 3 ou 4 regiões em relação à ausência de lesão.*

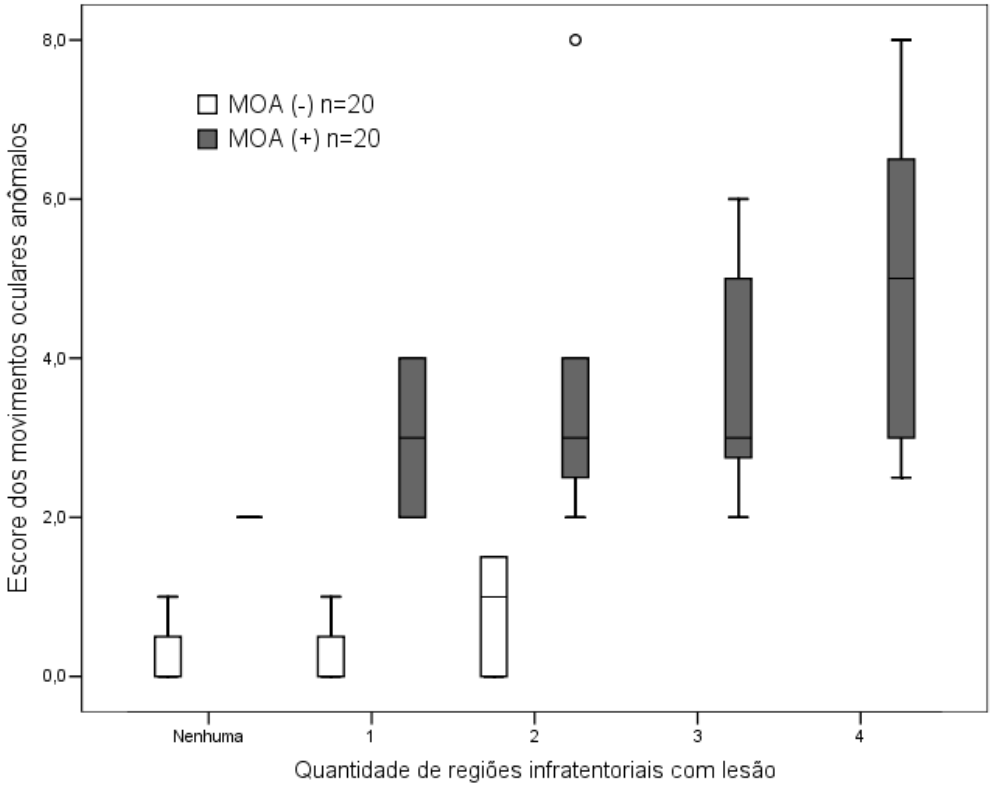


Figura 5. Ocorrência de lesões infratentoriais e escore dos movimentos oculares anômalos nos subgrupos MOA (+) e MOA (-).

A oftalmoplegia internuclear (evidente lentidão da adução homolateral com nistagmo dissociado na fixação contralateral durante o movimento sacádico horizontal, com presença de desalinhamento ocular lateral) foi detectada clinicamente em quatro pessoas, com a presença de lesão no fascículo longitudinal medial pontino coincidente.

O pedúnculo cerebelar médio apresentou lesões desmielinizantes em 57% dos pacientes, sendo que 70% destes pertenciam ao grupo MOA (+). No teste exato de Fisher, houve associação entre a presença de lesões no pedúnculo cerebelar médio e alterações do acompanhamento ocular uniforme, da dismetria sacádica ($p<0,05$) e do cancelamento do RVO ($p<0,01$). Lesões nos hemisférios cerebelares tiveram ocorrência semelhante (55%), também mais frequentes no grupo MOA (+) e associação com alterações do acompanhamento ocular, dismetria sacádica ($p<0,05$) e cancelamento do RVO ($p<0,005$).

Questionário Qualidade de vida visual e Suplemento de 10 itens neuroftalmológicos

Neste estudo da avaliação da qualidade de vida visual participaram 41 pacientes portadores de EM tipo recidivante-remitente e 22 controles, sem doença neurológica ou oftalmológica conhecida, além de ametropia. Todos os sujeitos envolvidos estavam usando sua melhor correção óptica. Entre os controles, a acuidade visual maior que 0,0 logMAR (equivalente a escore menor que 20/20 da

tabela de Snellen) foi critério de exclusão. A faixa e média de idade dos participantes foram semelhantes. Os dados demográficos estão na Tabela 21.

Tabela 21. Questionário de qualidade de função visual. Dados clínicos e demográficos dos participantes

	EM	Controle	*p*
Número de casos	41	22	
Sexo feminino, n (%)	34 (83)	16 (72)	0,35 *
Idade, anos, mediana (faixa)	31 ± 8	30 ± 8	0,37 †
Média ± DP	20 - 51	18 - 50	-
EDSS, mediana (faixa)	2,0 (0,0 – 6,0)	-	-
Média ± DP Faixa de EDSS	2,1 ± 1,1	-	-
Tempo de doença, meses, média ± DP	85 ± 75	-	-
Faixa de tempo de doença, meses	8 - 320	-	-
História de NO, n (%)	21 (51)	-	-
Acuidade visual binocular, logMAR, média ± DP	-0,06 ± 0,08	-0,14 ± 0,05	**0,001**
Faixa acuidade visual, logMAR	-0,2 – 0,1	-0.2 – -0,1	
Acuidade binocular = 0,1 logMAR, n (%)	2 (5)	0	-
Acuidade binocular = 0,0 logMAR, n (%)	18 (44)	0	-
Acuidade binocular ≤ -0,1 logMAR, n (%)	21 (51)	22 (100)	0,85

* Teste exato de Fisher † teste Mann-Whitney EDSS: escala expandida da incapacidade funcional, DP: desvio padrão. negrito: $p < 0,05$

Ao analisar o resultado dos escores do questionário principal e seu suplemento, observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Se a mesma comparação é realizada, excluindo-se as pessoas com AV monocular menor que 20/20 (> 0,0 logMAR), a diferença entre o grupo de pacientes e controle ainda é expressiva (Tabela 22).

Tabela 22. Escores do Questionário NEI-VFQ-25 e NO-10

	EM (n=41)		Controle (n=22)		p*
	Média± DP	Mediana (faixa)	Média± DP	Mediana	
NEI-VFQ-25	93,84± 5,79	95,45 (70,21–100)	97,48 ±2,68	97,73 (90,91–100)	**0,004**
AV ≤ 0,0 logMAR (EM, n=39)	94,76± 3,98	95,45 (87,88–100)	97,48 ±2,68	97,73 (90,91–100)	**0,007**
AV > 0,0 logMAR (EM, n=2)	75,91± 8,07	75,91 (70,21–81,63)	–	–	**–**
SNO-10	85,17±13,29	86,11 (44,45–100)	95,42 ±5,65	97,50 (82,50–100)	**0,001**
AV ≤ 0,0 logMAR (EM, n=39)	86,12±12,77	88,89 (44,45–100)	95,42 ±5,65	97,50 (82,50–100)	**0,001**
AV > 0,0 logMAR (EM, n=2)	66,66±11,78	66,66 (58,33–75,00)	–	–	**–**
Escore total NEI-VFQ-25 + SNO-10	89,51± 9,62	90,00 (64,27–100)	96,45 ±3,74	97,19 (86,71–100)	**0,001**
AV ≤ 0,0 logMAR (EM, n=39)	90,44± 7,76	90,63 (67,10–100)	96,45 ±3,74	97,19 (86,71–100)	**0,002**
AV > 0,0 logMAR (EM,	71,29± 9,93	71,29	–	–	–

n=2)		(64,27–78,32)

*p valor obtido através do teste Mann-Whitney. AV: acuidade visual binocular; DP: desvio padrão; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; NEI-VFQ-25, Questionário de função visual de 25 itens, SNO-10, Suplemento de 10 itens neuroftalmológicos. Negrito: $p < 0,05$

Foi feita então, a análise comparativa das subescalas. No NEI-VFQ-25, apenas os domínios relativos às questões saúde e visão se diferenciaram do grupo controle. Já o suplemento de questões neuroftalmológicas apresentou uma tendência maior de diferenciação, com as questões relacionadas à diferença de acuidade visual entre os olhos e o desconforto à claridade entre as mais sensíveis. As questões relativas à capacidade de manter a fixação e a binocularidade também obtiveram escores menores, comparado com o grupo controle. Nos dois questionários as questões relativas à capacidade de dirigir podem ter dado um falso resultado, já que muitas pessoas informaram não exercerem mais essa função (Tabela 23).

Tabela 23. Comparação das subescalas do NEI-VFQ-25 e SNO-10

Subescala	Controles (n=22)		EM (n=41)		*p**
	Média ± DP	Mediana (faixa)	Média ± DP	Mediana(faixa)	
Saúde em geral	88,63 ± 12,74	100 (75–100)	58,53 ± 24,11	50 (0-100)	**<0,01**
Visão	92,04 ± 14,19	100 (50–100)	78,65 ± 18,16	75 (50-100)	**<0,01**
Dor ocular	96,02 ± 5,95	100 (87,50–100)	86,58 ± 17,76	100 (50-100)	0,07
Atividades para perto	98,10 ± 7,24	100 (66,67–100)	95,01 ± 10,09	100 (58,33-100)	0,07
Atividades para longe	98,48 ± 5,53	100 (75–100)	94,30 ± 11,40	100 (50-100)	0,09
Atividades sociais	100 ± 0	100 (100–100)	98,93 ± 3,39	100 (87,50-100)	0,13
Saúde mental	94,6 ± 6,76	96,87 (75–100)	90,70 ± 14,59	100 (31,25-100)	0,59
Limitação funcional	98,86 ± 3,67	100 (87,50–100)	96,34 ± 9,78	100 (50-100)	0,35
Dependencia	99,62 ± 1,77	100 (91,67–100)	97,15 ± 12,72	100 (25-100)	0,65
Habilidade para dirigir*	91,25 ± 25	100 (0–100)	85,32 ± 28,11	100 (0–100)	0,31
Visão de cores	100 ± 0	100 (100–100)	100 ± 0	100 (100–100)	1,00
Visão periférica	100 ± 0	100 (100–100)	96,34 ± 11,93	100 (50-100)	0,13
Escore total NEI-VFQ-25	97,48 ± 2,68	97,73 (90,91–100)	93,84 ± 5,79	95,45 (70,21-100)	<0,01
Cansaço visual	90,9 ± 18,16	100 (25-100)	84,75 ± 20,06	100 (25-100)	0,17
Sensibilidade ao sol	90,9 ± 14,52	100 (50-100)	76,82 ± 25,85	75 (25-100)	**0,04**
Habilidade para estacionar	93,75 ± 22,76	100 (0-100)	85,41 ± 33,71	100 (0-100)	0,33
Uso de computador	98,86 ± 5,33	100 (75-100)	93,75 ± 12,33	100 (50-100)	0,07
Visão diferente entre os olhos	93,18 ± 19,18	100 (25-100)	69,51 ± 37,29	100(0-75)	**<0,01**
Aparência dos olhos	95,45 ± 16,61	100 (25-100)	87,80 ± 24,44	100 (0-100)	0,15

Visão confusa	95,45 ± 9,86	100 (75-100)	79,87 ± 30,73	100 (0-100)	0,05
Objetos em movimento	95,45 ± 12,52	100 (50–100)	82,92 ± 30,33	100 (0-100)	0,12
Diplopia	100 ± 0	100 (100–100)	95,73 ± 12,38	100 (50-100)	0,091
Ptose	95,45 ± 14,71	100 (50–100)	93,29 ± 17,69	100 (25-100)	0,55
Escore total SNO-10	95,45 ± 5,65	97,50 (82,50–100)	85,03 ± 13,67	86,11 (44,45-100)	**<0,01**
Escore total (NEI-VFQ-25 e SNO-10)	96,45 ± 3,74	97,19 (86,71–100)	89,44 ± 8,78	90,00 (64,37-100)	**<0,01**

n = 20 (controle), n = 23 (EM), **p* valor obtido através do teste Mann-Whitney. Negrito: p < 0,05

DISCUSSÃO

É frequente a ocorrência de NO entre os portadores de EM (63), a presença de placas na visualização da IRM (62) e o comprometimento das funções visuais e motoras oculares mesmo quando a acuidade visual é normal (27, 64). Nesse estudo confirmamos que a função visual está comprometida, comparada a controles, independente da história de NO aguda, da AV ou do momento inflamatório clínico da doença. Observamos também que é possível observar uma relação entre a extensão das lesões na radiação óptica e os índices da perimetria estática. Verificamos correspondência entre lesões infratentoriais, observadas na IRM, em sítios conhecidos por sua atuação no controle de movimentos oculares e os déficits clínicos. A EM não permite a indicação de localização pontual, e sim difusa, para a origem dos déficits motores oculares. O uso do questionário de qualidade de vida visual e do suplemento neuroftalmológico constitui uma ferramenta a mais para monitorar a evolução da doença, mesmo quando a AV não está comprometida.

Nesse estudo, a função visual mais comprometida foi a do campo visual. Cerca de 70% dos pacientes sem história de neurite óptica aguda prévia e 80% com história, apresentaram redução do índice de sensibilidade global (*mean deviation*) ou, se usarmos um índice mais conservador, 45% e 50% respectivamente, apresentaram MD menor que -3,0 decibéis. O estudo das radiações ópticas através das IRM de uma parte desse grupo, mostrou presença de lesões em 95% dos pacientes, em um deles o comprometimento era característico de perda de campo binocular causada por lesão posterior. Além disso, encontramos correlação entre os melhores índices da perimetria visual estática com as lesões menos extensas. Neste estudo,

classificamos os pacientes pela história de NO e utilizamos a média das respostas dos dois olhos. Dessa forma tentamos evitar as distorções estatísticas que podem ser geradas pelo uso individual de variáveis dependentes. Isso não nos impediu de comprovar que as funções visuais estudadas (principalmente os índices da perimetria estática computadorizada e a visão de cores) estivessem alteradas. Para sua análise adotamos o critério amplo de anormalidade, que inclui não só os defeitos difusos com MD menor ou igual à -3 dB, mas também os índices de MD ou PSD com significância estatística de 5%. Esse critério, já utilizado em outros trabalhos (24, 65), provou ser mais sensível às alterações presentes na camada de fibras nervosas da retina, e mostrou-se válido pela comparação com o grupo controle ($p < 0,001$), tanto no valor dos índices como no padrão de campo visual. Em nosso estudo encontramos defeitos de campo visual em pacientes com e sem história de NO em 81% e 75% dos casos, respectivamente. Outros estudos, embora tenham utilizado a classificação de "olhos afetados" e "olhos não afetados", encontraram proporções diversas: 72 e 38% (66); 79 e 61,5% (67); 82 e 43% (68) respectivamente; ou assintomáticos em 73,1% (69) e 63,6% (29). O padrão difuso (ou inespecífico) também foi encontrado com frequência em estudos que avaliaram o campo visual (42, 67, 70). Dentro do padrão localizado, encontramos, principalmente, o padrão arqueado e arqueado parcial, que já foram descritos dentre os tipos de perdas mais frequentes na EM (24, 71, 72). A hemianopsia homônima, encontrada raramente (35, 73, 74), foi vista dentro do período remissivo, resultante de uma lesão sintomática ocorrida há seis anos, e que agora é assintomática. A correlação radiológica/funcional das radiações ópticas já

havia sido observada por Plant *et al.* (35), num estudo que envolveu pacientes com queixa de perda de campo visual, documentados com exames de imagens, onde apenas "grandes lesões" na via visual são sintomáticas, mas nenhum estudo sistemático quantificou essa tendência. A neuroimagem quantitativa para correlação funcional na EM, foi utilizada em estudos que empregaram a avaliação da sensibilidade ao contraste (75, 76), com resultado positivo.

A visão de cores se mostrou alterada por meio dos dois testes apresentados. No Farnsworth-Munsell 100-Hue a porcentagem de anormalidade dos dois grupos de EM foi de cerca de 40%, enquanto que as placas de Ishihara estiveram dentro do nível de anormalidade em 9% para o subgrupo NO (-) e 39% para o subgrupo NO (+). No ONTT, na avaliação pós seis meses da NO, a porcentagem de anormalidade, com AV normal, foi de 26% com o teste Farnsworth-Munsell 100-Hue (46). Em estudo de alterações subclínicas na EM (77), as placas de Ishihara apresentaram-se alteradas em 32%. Em outro estudo, com critérios mais rigorosos para os erros (anormalidade considerada acima de um erro) (30), a porcentagem de anormalidades com as placas de Ishihara foi de 45%. Quando essa simulação é feita no nosso grupo chegamos a valor semelhante (46%). A associação que encontramos entre a maior quantidade de erros no Farnsworth-Munsell 100-Hue, o limiar foveal e o *mean deviation* já havia sido observada durante o ONTT, assim como a correlação entre o mesmo teste e o teste de sensibilidade ao contraste (78). O teste das placas de Ishihara demostrou ser mais sensível para diferenciar as pessoas que apresentaram neurite óptica aguda.

A sensibilidade ao contraste reduzida foi estatisticamente diferente entre o grupo controle e o grupo NO (+), o que está de acordo com estudos anteriores (29, 64), mas não houve diferença significativa em relação ao grupo NO (-). O teste de sensibilidade ao contraste demonstrou, em outros estudos (46), ser um dos melhores instrumentos para avaliar a função visual na NO. No entanto, o instrumento utilizado letras com baixo contraste foi diferente do que utilizamos em nossa avaliação (grades), e provavelmente, mais sensível. Em estudo que utilizou o mesmo instrumento, a freqüência espacial de 12 cpg também foi a que apresentou maior número de respostas anômalas (29).

A associação entre a presença de movimentos oculares anômalos e lesões observadas na IRM deve ser analisada com cuidado. Uma doença crônica e degenerativa como a EM, envolve lesões em múltiplas regiões que participam na geração dos movimentos oculares, consequentemente seu valor localizatório fica comprometido. Existem várias regiões supratentoriais (como o campo de olhar frontal, o campo olhar parietal, o campo ocular suplementar e os núcleos da base) envolvidas no controle dos movimentos oculares, e a presença de lesões nessas áreas não foi por nós investigada. Embora muitas alterações sejam detectáveis ao exame clínico, o registro do movimento ocular, não foi utilizado neste estudo. Foram realizadas mensurações (prisma e *cover*) apenas dos desvios oculares nas várias posições diagnósticas. Nenhuma lesão infratentorial observada na IRM indicava estado de atividade recente.

As alterações do olhar conjugado horizontal são as mais comuns na EM, embora muitas vezes possam ser subclínicas (79, 80). Vários estudos confirmam a alta incidência de déficits dos movimentos sacádicos e de acompanhamento ocular uniforme (49, 81, 82). No presente estudo, as alterações mais significativas foram o cancelamento do RVO, a dismetria sacádica e a presença de movimentos corretivos durante o acompanhamento ocular uniforme. O nistagmo induzido pela fixação e a oftalmoplegia internuclear, embora menos freqüentes, não ocorreram no grupo controle.

O cancelamento do RVO esteve alterado em 75% de 20 pacientes com EM, documentado eletrooculograficamente (53). Em outro estudo, sem registro eletrooculográfico, o nistagmo induzido pela fixação ocorreu em 36%, a falha do cancelamento do RVO em 40% e a dismetria sacádica em 90% (81). No entanto, a presença de falha do acompanhamento ocular é um achado inespecífico de muitas alterações neurológicas difusas, não tem valor localizatório (47, 83), mas é visto em desmielinização das vias eferentes occipitais supranucleares e em lesões do cerebelo (84).

O acompanhamento ocular uniforme, que permite a manutenção do objeto de interesse na fóvea mesmo durante seu deslocamento, é gerado por várias regiões do córtex, tronco e cerebelo. O cancelamento do RVO está associado ao movimento de acompanhamento ocular uniforme. Os movimentos de acompanhamento ocular uniforme são gerados no córtex parieto occipital ipsilateral e modulados no flóculo nódulo cerebelar ipsilateral. Dois circuitos paralelos cortico-pontinos controlam a via

de acompanhamento ocular uniforme para projetar no cerebelo: passando pelo núcleo reticular do tegmento pontino, vindo do campo do olhar frontal ou passando pelos núcleos pontinos dorso-laterais, vindo da junção temporo parieto-occipital. O vermis posterior e o flóculo ventral (lóbulos VI e VII) são as principais regiões do cerebelo para o controle do acompanhamento ocular uniforme além de suas projeções para os núcleos motores oculares, através dos núcleos vestibulares (83). Quando essas estruturas estão alteradas, observa-se fragmentação do movimento. No entanto, o acompanhamento ocular uniforme também pode estar alterado em idosos, por desatenção, cansaço ou uso de drogas (85). Lesões envolvendo os núcleos vestibulares ou projeções pontinas para o cerebelo podem causar dano ipsi ou contralateral, devido à dupla decussação da via do acompanhamento ocular uniforme (47).

Os movimentos sacádicos são movimentos rápidos utilizados para a troca de fixação de um ponto de interesse para outro. O centro de movimentação horizontal está localizado na junção bulbopontina e o centro de movimentação vertical e rotatória está localizado no mesencéfalo. Existem dois tipos principais de neurônios (pré-motores de explosão) para a geração dos movimentos sacádicos: os excitatórios e os inibitórios. Os neurônios pré-motores excitatórios horizontais são ativados logo antes do movimento e provavelmente são os responsáveis pela geração da inervação do pulso sacádico. Eles estão localizados na formação reticular pontina paramediana, próxima ao núcleo abducente e se projetam para o núcleo abducente ipsilateral, núcleo prepósito hipoglosso e núcleo vestibular medial. Os neurônios pré-

motores inibitórios horizontais têm um padrão de ativação semelhante aos excitatórios, mas agem nos seus antagonistas, de modo a mediar a lei de inervação recíproca de Sherrington. Esses neurônios estão localizados na FR bulbar. Os neurônios pré-motores de explosão verticais excitatórios localizam-se no mesencéfalo, no núcleo intersticial rostral do FLM e são projetados para os motoneurônios verticais e torcionais e para o núcleo intersticial de Cajal. Os neurônios pré-motores inibitórios de explosão estão localizados no núcleo intersticial de Cajal e no núcleo intersticial rostral do FLM (47, 86, 87). Lesões nessas regiões provocam lentidão ou ausência dos movimentos sacádicos correspondentes. Os neurônios de explosão, quando não estão gerando o movimento sacádico, são inibidos pelos neurônios *omnipause* que estão localizados na ponte, próximo aos núcleos abducentes, no núcleo interpósito da raphe (88). Lesões nessa estrutura provocam movimentos sacádicos horizontais e verticais lentificados (47). O cerebelo também age no controle dos movimentos sacádicos, calibrando a amplitude do movimento (vermis dorsal e núcleo fastigial) e a integração pulso/degrau (flóculo). Lesões no vermis dorsal provocam hipometria sacádica e lesões no núcleo fastigial provocam hipermetria sacádica.

A oftalmoplegia internuclear é caracterizada pela paresia de adução do olho ipsilateral à lesão do FLM, quando bilateral é sugestiva de EM. A falha da adução acontece porque o FLM leva o comando de adução para o olhar conjugado lateral dos interneurônios abducentes para o núcleo oculomotor contralateral (89). Essa alteração de adução pode variar de paralisia total à ligeira paresia apenas perceptível

pela lentidão no movimento sacádico contralateral (90). Outros sinais podem aparecer associados: nistagmo dissociado na fixação contralateral (91), que é mais facilmente observado com o seguimento de uma fita ou tambor rotatório, esotropia (indicando aumento do tônus) e *skew deviation*, com hipertropia do lado da lesão (92). Nos casos bilaterais pode ser observado nistagmo vertical induzido pela fixação, alteração do seguimento ocular uniforme e da resposta vestibular vertical. Intrusões sacádicas de pequena amplitude também podem estar presentes. Algumas vezes a presença de oftalmoplegia internuclear só pode ser observada, pelo registro eletrooculográfico, mas sua associação à lesão no FLM, observável pela IRM pode chegar a 100%, dependendo da sequencia utilizada (93). No entanto, a presença de lesão no FLM pode não ser indicativa da presença da OIN (62, 94). Nos quatro pacientes que apresentaram sinais característicos da síndrome, com a alteração dos movimentos sacádicos, do acompanhamento ocular uniforme e nistagmo na fixação vertical, havia lesão no FLM.

O nistagmo induzido pela fixação, comum na EM, pode ser resultante de lesão no núcleo prepósito hipoglosso, núcleo vestibular medial, núcleo de Cajal, vestíbulo-cerebelo ou suas conexões. É possível que outras estruturas cerebelares, incluindo os núcleos profundos também possam estar envolvidas ao integrador neural (95, 96). No nosso estudo, não encontramos associação entre a presença de nistagmo e lesões em regiões infratentoriais.

A presença de paresia dos núcleos motores oculares é mais rara (85, 94) e nesta amostra não surpreendemos nenhuma limitação de excursão horizontal ou

vertical nas ducções, com déficit do reflexo óculo-cefálico correspondente (manobra de cabeça de boneca). Essas alterações são geralmente encontradas durante o surto, com recuperação parcial ou total após algumas semanas (97), o que pode restringir ainda mais sua ocorrência em estudo de alterações motoras oculares no período remissivo.

A freqüente presença (80%) de lesões infratentoriais desse estudo nos pacientes com EM já havia sido relatada em estudo que procurou relacionar a presença clínica de nistagmo pendular e a localização de lesões em fossa posterior através das imagens de um escâner de 0,5T (98). Em estudo que observou a topografia e quantidade de lesões em pacientes com EM com inicio há mais de dez anos e utilizando um escâner de 1,5T, foram encontradas lesões em tronco ou cerebelo em 81% dos pacientes, sessenta e quatro por cento apresentaram lesões no cerebelo e 58% no tronco cerebral (99). A sensibilidade da técnica DIR na detecção de lesões infratentoriais foi capaz de detectar 56% e 42% mais lesões comparado com o FLAIR e T2 respectivamente, num escâner de 3 Tesla (100, 101),

A ocorrência lesões em pedúnculo cerebelar médio, hemisférios cerebelares e ponte é característica da doença (102) e foi freqüente nessa mostra.

A utilização de um escore para avaliar a presença de movimentos oculares anômalos acima do normal já foi utilizada (51, 81), com a ocorrência de alterações em 44% (22/50) dos pacientes (acompanhamento ocular, nistagmo induzido pela fixação, dismetria sacádica e OIN em 32%, 36%, 90%, e 70% respectivamente) e em 76%, 48%, 76%, e 59% respectivamente, em reavaliação posterior com grupo

semelhante. Nesse último caso, a ocorrência de alterações foi em 17 de 50 pacientes (34%). Os nossos achados demonstraram um comprometimento de 48% dos pacientes, e a ocorrência foi, respectivamente de 48%, 31%, 76%, e 17%. A ocorrência bem menos freqüente da OIN no nosso grupo, pode ser decorrente do critério mais conservador em que apenas os casos mais exuberantes foram computaodos, além do fato de todos estarem no período remissivo (90, 103).

O questionário de função visual foi sensível, tanto no total das 25 questões, como no suplemento de dez itens neuroftalmológicos. O escore total do NEI-VFQ-25 do grupo controle foi semelhante a outros estudos (60, 104) e, embora o grupo EM, mais jovem, tenha obtido escores melhores no nosso estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre eles. O suplemento de 10 itens neuroftalomológicos conseguiu capturar ainda mais essa diferença, quando observamos as diferenças entre as subescalas. O suplemento de 10 itens se mostrou um instrumento útil e sensível que poderá ser utilizado em grupos maiores com outras doenças neuroftalmológicas.

CONCLUSÃO

Nos testes visuais, a perimetria estática computadorizada foi o teste com mais alterações, seguido pela sensibilidade ao contraste na freqüência de 12 cpg e os testes de visão de cores e da acuidade visual.

Na avaliação motora ocular, o cancelamento do reflexo vestíbulo-ocular, a dismetria sacádica, o acompanhamento ocular uniforme e o nistagmo induzido pela fixação tiveram maior significância estatística.

A história de NO não alterou o resultado geral de função visual em relação aos subgrupos de EM.

Os índices do campo visual puderam ser relacionados às lesões das radiações ópticas. As alterações dos movimentos oculares, características do quadro de oftalmoplegia internuclear (redução da amplitude e lentidão da adução) apresentaram correlação com lesões observadas no FLM do tronco cerebral.

O questionário *National Eye Institute* VFQ-25 e o Suplemento de 10 itens neuroftalmológicos são sensíveis mesmo quando a acuidade visual está dentro da normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002;359(9313):1221-31.

2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(13):938-52.

3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-17.

4. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. Acta Neurol Scand. 2001;104(4):208-13.

5. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. Annu Rev Med. 2002;53:285-302.

6. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6.

7. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008.

8. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001;357(9268):1576-82.

9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.

10. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005;4(5):281-8.

11. Lublin FD, Reingold SC. 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. 1996;46(4):907-11.

12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol.69(2):292-302.

13. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Traber F, Klotz L, Schmidt S, et al. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(1):54-9.

14. Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, Giugni E, Gasperini C, Koudriavtseva T, et al. Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(4):699-704.

15. Boggild MD, Williams R, Haq N, Hawkins CP. Cortical plaques visualised by fluid-attenuated inversion recovery imaging in relapsing multiple sclerosis. Neuroradiology. 1996;38 Suppl 1:S10-3.

16. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. Neurology. 2005;65(10):1526-32.

17. Sicotte NL, Voskuhl RR, Bouvier S, Klutch R, Cohen MS, Mazziotta JC. Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla. Invest Radiol. 2003;38(7):423-7.

18. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology. 2002;58(2):169-78.

19. Lana-Peixoto MA, Callegaro D, Moreira MA, Campos GB, Marchiori PE, Gabbai AA, et al. [The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis: III. Evidence and recommendation-based guidelines]. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(3-B):881-6.

20. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910.

21. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. Clin Immunol.

22. Marriott JJ, O'Connor PW. Emerging therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis. Rev Recent Clin Trials.5(3):179-88.

23. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 2005;139(6):1101-8.

24. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. Arch Ophthalmol. 2010;128(3):330-7.

25. Volpe NJ. The optic neuritis treatment trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results. Arch Ophthalmol. 2008;126(7):996-9.

26. Ciccarelli O, Toosy AT, Hickman SJ, Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, et al. Optic radiation changes after optic neuritis detected by tractography-based group mapping. Hum Brain Mapp. 2005;25(3):308-16.

27. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):77-83.

28. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2005;4(2):111-21.

29. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(4):1264-8.

30. Harrison AC, Becker WJ, Stell WK. Colour vision abnormalities in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1987;14(3):279-85.

31. Moura AL, Teixeira RA, Oiwa NN, Costa MF, Feitosa-Santana C, Callegaro D, et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. Vis Neurosci. 2008;25(3):463-8.

32. Mowry EM, Balcer LJ, Galetta SL. Multiple sclerosis and the ophthalmologist. Compr Ophthalmol Update. 2007;8(1):39-49.

33. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA, Jones SJ, Altmann DR, MacManus DG, et al. Visual recovery following acute optic neuritis--a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. J Neurol. 2004;251(8):996-1005.

34. Rosenblatt MA, Behrens MM, Zweifach PH, Forman S, Odel JG, Duncan CM, et al. Magnetic resonance imaging of optic tract involvement in multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 1987;104(1):74-9.

35. Plant GT, Kermode AG, Turano G, Moseley IF, Miller DH, MacManus DG, et al. Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. Neurology. 1992;42(1):68-76.

36. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2005;23(1):77-105, vi.

37. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. Brain. 1993;116 (Pt 3):681-93.

38. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. Br Med J. 1973;4(5893):661-4.

39. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(9):747-52.

40. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(22):2085-92.

41. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Ophthalmology. 1993;100(5):691-7; discussion 7-8.

42. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol. 1993;111(2):231-4.

43. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 1994;112(7):946-53.

44. Fang JP, Lin RH, Donahue SP. Recovery of visual field function in the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol. 1999;128(5):566-72.

45. Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, et al. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2000;6(3):163-71.

46. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol. 1996;121(5):547-53.

47. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. 4rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. x, 646 p.

48. Serra A, Leigh RJ. Diagnostic value of nystagmus: spontaneous and induced ocular oscillations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73(6):615-8.

49. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. J Neurol. 2003;250(5):569-75.

50. Niestroy A, Rucker JC, Leigh RJ. Neuro-ophthalmologic aspects of multiple sclerosis: Using eye movements as a clinical and experimental tool. Clin Ophthalmol. 2007;1(3):267-72.

51. Derwenskus J, Rucker JC, Serra A, Stahl JS, Downey DL, Adams NL, et al. Abnormal eye movements predict disability in MS: two-year follow-up. Ann N Y Acad Sci. 2005;1039:521-3.

52. Frohman TC, Frohman EM, O'Suilleabhain P, Salter A, Dewey RB, Jr., Hogan N, et al. Accuracy of clinical detection of INO in MS: corroboration with quantitative infrared oculography. Neurology. 2003;61(6):848-50.

53. Sharpe JA, Goldberg HJ, Lo AW, Herishanu YO. Visual-vestibular interaction in multiple sclerosis. Neurology. 1981;31(4):427-33.

54. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(5):1017-21.

55. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function

Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. Arch Ophthalmol. 1998;116(2):227-33.

56. Ma SL, Shea JA, Galetta SL, Jacobs DA, Markowitz CE, Maguire MG, et al. Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. Am J Ophthalmol. 2002;133(5):686-92.

57. Noble J, Forooghian F, Sproule M, Westall C, O'Connor P. Utility of the National Eye Institute VFQ-25 questionnaire in a heterogeneous group of multiple sclerosis patients. Am J Ophthalmol. 2006;142(3):464-8.

58. Simao LM, Lana-Peixoto MA, Araujo CR, Moreira MA, Teixeira AL. The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(4):540-6.

59. Ferraz EVAP, Lima CA, Cella W, Arieta CEL. Adaptação de questionário de avaliação da qualidade de vida para aplicação em portadores de catarata. Arq Bras Oftalmol. 2002;65.(3):293-8.

60. Raphael BA, Galetta KM, Jacobs DA, Markowitz CE, Liu GT, Nano-Schiavi ML, et al. Validation and test characteristics of a 10-item neuro-ophthalmic supplement to the NEI-VFQ-25. Am J Ophthalmol. 2006;142(6):1026-35.

61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.

62. Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI, du Boulay EP, Rudge P, Kendall BE, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. Brain. 1987;110 (Pt 6):1579-616.

63. Leibowitz U, Alter M. Optic nerve involvement and diplopia as initial manifestations of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1968;44(1):70-80.

64. Kupersmith MJ, Nelson JI, Seiple WH, Carr RE, Weiss PA. The 20/20 eye in multiple sclerosis. Neurology. 1983;33(8):1015-20.

65. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. Mult Scler.16(4):412-26.

66. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis. 2010;16(4):412-26.

67. Araujo CR. Alterações visuais assintomáticas na esclerose múltipla [tese (doutorado)]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.

68. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(12):5798-805.

69. Chorazy M, Drozdowski W, Sherkawey N, Mariak Z. Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. Neurol Neurochir Pol. 2007;41(3):223-8.

70. Lycke J, Tollesson PO, Frisen L. Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. J Neurol. 2001;248(12):1079-86.

71. Patterson VH, Heron JR. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1980;43(3):205-9.

72. Caruana PA, Davies MB, Weatherby SJ, Williams R, Haq N, Foster DH, et al. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2000;123 (Pt 7):1471-80.

73. Zhang X, Kedar S, Lynn MJ, Newman NJ, Biousse V. Homonymous hemianopias: clinical-anatomic correlations in 904 cases. Neurology. 2006;66(6):906-10.

74. Boldt HA, Haerer AF, Tourtellotte WW, Henderson JW, Dejong RM. Retrochiasmal visual field defects from multiple sclerosis. Arch Neurol. 1963;8:565-75.

75. Wu GF, Schwartz ED, Lei T, Souza A, Mishra S, Jacobs DA, et al. Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(23):2128-35.

76. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. Arch Neurol. 2009;66(8):998-1006.

77. van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, Strijers RL, van Walbeek HK, Polman CH. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94(3):191-5.

78. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(11):2278-89.

79. Solingen LD, Baloh RW, Myers L, Ellison G. Subclinical eye movement disorders in patients with multiple sclerosis. Neurology. 1977;27(7):614-9.

80. Jozefowicz-Korczynska M, Pajor AM. Evaluation of the smooth pursuit tests in multiple sclerosis patients. J Neurol. 2011.

81. Downey DL, Stahl JS, Bhidayasiri R, Derwenskus J, Adams NL, Ruff RL, et al. Saccadic and vestibular abnormalities in multiple sclerosis: sensitive clinical signs of brainstem and cerebellar involvement. Ann N Y Acad Sci. 2002;956:438-40.

82. Reulen JP, Sanders EA, Hogenhuis LA. Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. Brain. 1983;106 (Pt 1):121-40.

83. Sharpe JA. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies. Brain Cogn. 2008;68(3):241-54.

84. Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. x, 982 p.p

85. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(10):863-8.

86. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. Brain. 2007;130(Pt 1):10-35.

87. Buuttner U, Buuttner-Ennever JA, Rambold H, Helmchen C. The contribution of midbrain circuits in the control of gaze. Ann N Y Acad Sci. 2002;956:99-110.

88. Rufa A, Cerase A, De Santi L, Mandala M, Nuti D, Giorgio A, et al. Impairment of vertical saccades from an acute pontine lesion in multiple sclerosis. J Neuroophthalmol. 2008;28(4):305-7.

89. Frohman TC, Galetta S, Fox R, Solomon D, Straumann D, Filippi M, et al. Pearls & Oy-sters: The medial longitudinal fasciculus in ocular motor physiology. Neurology. 2008;70(17):e57-67.

90. Cogan DG. Internuclear ophthalmoplegia, typical and atypical. Arch Ophthalmol. 1970;84(5):583-9.

91. Zee DS, Hain TC, Carl JR. Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. Ann Neurol. 1987;21(4):383-8.

92. Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew deviation revisited. Surv Ophthalmol. 2006;51(2):105-28.

93. Frohman EM, Zhang H, Kramer PD, Fleckenstein J, Hawker K, Racke MK, et al. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. Neurology. 2001;57(5):762-8.

94. Prasad S, Galetta SL. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis. Neurol Clin. 2010;28(3):641-55.

95. Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Das VE, DiScenna AO, Leigh RJ. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. Brain. 1995;118 (Pt 2):369-78.

96. Lewis RF, Zee DS. Ocular motor disorders associated with cerebellar lesions: pathophysiology and topical localization. Rev Neurol (Paris). 1993;149(11):665-77.

97. de Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, Tilikete C, Zephir H, Delalande S, et al. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2006;243(1-2):91-5.

98. Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, Du Boulay EP, Rudge P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. Brain. 1996;119 (Pt 2):465-72.

99. Renard D, Castelnovo G, Bousquet PJ, de Champfleur N, de Seze J, Vermersch P, et al. Brain MRI findings in long-standing and disabling multiple sclerosis in 84 patients. Clin Neurol Neurosurg.112(4):286-90.

100. Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? Neuroradiology. 2009;51(5):279-92.

101. Simon B, Schmidt S, Lukas C, Gieseke J, Traber F, Knol DL, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. Eur Radiol. 2010;20(7):1675-83.

102. Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. Neurol Clin. 2009;27(1):203-19, ix.

103. Bolanos I, Lozano D, Cantu C. Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. Acta Neurol Scand. 2004;110(3):161-5.

104. Simão L. Qualidade de vida visual em portadores de esclerose múltipla com e sem história de neurite óptica desmielinizante. [Tese - Doutorado]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

(Só assine após ouvir todas as explicações e esclarecer todas as suas dúvidas)

Eu,_____

idade_____, morador em_____ telefone:_____ concordo em participar da pesquisa de “Função visual e oculo-motora na Esclerose Múltipla”. O objetivo da pesquisa é observar as alterações oculares que podem ocorrer em pessoas com esclerose múltipla. Os procedimentos serão realizados em até 3 etapas, em dias e horários marcados com antecedência. Esses exames não são perigosos e não provocarão dor. Na avaliação oftalmológica haverá dilatação das pupilas e, durante algumas horas poderá ocorrer borramento da visão para perto e sensibilidade à luz. As informações obtidas serão analisadas em conjunto, não será divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à minha participação.

Aceito participar da pesquisa e comparecer nos dias marcados para realizar os exames e dou permissão para divulgar os resultados, incluindo filmagens dos movimentos oculares. Sei que posso interromper a avaliação a qualquer tempo sem prejuízo do meu atendimento no Ambulatório de Esclerose Múltipla do HC da Unicamp. Para esclarecer qualquer dúvida que venha a ter, entrarei em contato com

a pesquisadora, Stella Maris da Costa e Castro, pelos telefones: 19-38495183 e 35217257.

Em caso de queixa ligarei para o Comitê de Ética em Pesquisa (3521-8936)

Assinatura do paciente

Assinatura da pesquisadora

Anexo 2. Escore para movimentos oculares anômalos

1) Fixação em frente (posição primária do olhar)

0=fixação firme

1=oscilações sacádicas ou nistagmo

Escore=

2) Nistagmo induzido pela fixação

0=ausente ou transitório

0,5=persistente apenas numa direção

1= persistente em duas direções

2 = persistente nas laterais e na vertical

Escore=

3) Cancelamento do reflexo vestíbulo ocular

0=sem movimentos corretivos

0,5= movimentos corretivos apenas numa direção

1= movimentos corretivos em duas direções

2 = movimentos corretivos nas laterais e na vertical

Escore=

4) Anormalidades do movimento de seguimento ocular lento

0= sem movimentos corretivos

0,5= movimentos corretivos apenas numa direção

1= movimentos corretivos em duas direções

2 = movimentos corretivos nas laterais e na vertical

Escore=

5) Oftalmoplegia Internuclear com evidente redução na amplitude/velocidade de adução acompanhada de hipermetria ou movimentos nistagmoides do olho contralateral

0= Ausente

1=Presente

Escore=

6) Dismetria sacádica com hipo ou hipermetria na troca de fixação horizontal e vertical

0=ausente

0,5=presente apenas numa direção

1= presente em duas direções

2 = presente nas laterais e na vertical

Escore=

7) Convergência na aproximação lenta de um objeto

0= ponto próximo de acomodação ≤ 10cm

1=ponto próximo de acomodação >10cm

Escore=

8) Presença de desvio ocular manifesto (oftalmoparesia infranuclear):

0= Ausente

1=Presente

Escore=

Escore total=

Anexo 3. Versão para o português do *10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement to NEI-VFQ-25*

Por favor, responda todas as questões como se você estivesse usando seus óculos (ou lentes de contato). Não tenha pressa em respondê-las.

1.Você tem dificuldade em fazer atividades visuais quando seus olhos estão cansados?

a) *Nenhuma*
b) *Pouca*
c) *Média*
d) *Muita*
e) *Extrema*

2. Por causa da sua visão, você tem dificuldade em fazer atividades ou identificar objetos com luz solar intensa?

a) *Nenhuma*
b) *Pouca*
c) *Média*
d) *Muita*
e) *Extrema*

3. Por causa da sua visão, você tem dificuldade em estacionar carro?

a) *Nenhuma*
b) *Pouca*
c) *Média*

d) *Muita*

e) *Extrema*

4. Por causa da sua visão, você tem dificuldade em usar o computador?

a) *Nenhuma*

b) *Pouca*

c) *Média*

d) *Muita*

e) *Extrema*

Para cada questão seguinte, você dirá se é sempre verdade, se na maioria das vezes é verdade, se não tem certeza, se na maioria das vezes é falso ou se é sempre falso.

5. Eu tenho a sensação de que um de meus olhos enxerga diferente, mesmo quando estou usando óculos (ou lentes de contato).

a) *Sempre*

b) *Quase sempre*

c) *Não tem certeza*

d) *Maioria das vezes não*

e) *Nunca*

6. Eu tenho a sensação que a aparência do meu olho ou minha pálpebra está estranha.

a) *Sempre*

b) *Quase sempre*

c) *Não tem certeza*

d) Maioria das vezes não

e) Nunca

As próximas questões são a respeito das coisas que você faz que podem ser afetadas pela sua visão. Para cada questão, você me dirá se é verdade para todos os momentos, para a maioria das vezes, algumas vezes, poucas vezes ou nenhum momento.

7. Minha visão é embaçada, não clara ou enevoada.

a) Sempre

b) Quase sempre

c) Não tem certeza

d) Maioria das vezes não

e) Nunca

8. Eu tenho dificuldade em focalizar ou seguir objetos em movimento.

a) Sempre

b) Quase sempre

c) Não tem certeza

d) Maioria das vezes não

e) Nunca

9. Eu tenho visão dupla quando os meus dois olhos estão abertos o que não acontece quando qualquer olho é coberto.

a) Sempre

b) Quase sempre

c) Não tem certeza

d) Maioria das vezes não

e) Nunca

10. Minha(s) pálpebra(s) cai(em).

a) Sempre

b) Quase sempre

c) Não tem certeza

d) Maioria das vezes não

e) Nunca

Anexo 4. Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/10/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 869/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0692.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"FUNÇÃO VISUAL E ÓCULO-MOTORA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA."**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Stella Maris da Costa e Castro
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/10/2008
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/10/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II – OBJETIVOS

Estudar a função visuo-sensório-motora em pacientes com em clinicamente definida, na fase inicial, para entender parte da fisiopatologia da doença

III – SUMÁRIO

Estudo comparativo formado por 40 pacientes atendidos seqüencialmente no ambulatório de esclerose sistêmica da neurologia, com idade entre 10 e 50 anos, com diagnostico já esclarecido e em fase inicial serão submetidos a avaliação oftalmológica complexa para tentar evidenciar alterações iniciais da motricidade ou mesmo sensibilidade para ter subsídios para melhor estudar a doença que se apresenta de forma errática tendo alguns órgãos de acometimento primário de forma itinerante. Os dados estatísticos serão analisados usando o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences version 14)

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Os critérios de inclusão e exclusão são bem definidos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado, bem como a metodologia.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de outubro de 2008.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 27/04/10.
(**PARECER CEP:** N° 869/2008)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"FUNÇÃO VISUAL E ÓCULO-MOTORA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA".**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Stella Maris da Costa e Castro

II - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o adendo que inclui o grupo controle, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de abril de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187

APÊNDICES

Apêndice 1

Análise descritiva das alterações visuais na EM e o escore das lesões em radiações ópticas pela IRM

Paciente	Subgrupo	idade	Carga de surtos	Neurite (meses)	Doença (meses)	Testes alterados (quantidade de subtestes alterados)	Escore quantidade de lesões	Escore extensão das lesões
1	NO (+)	30	6	37	146	AV-Ish-Farns-CV(3)-SC(4)	3	3
2	NO (+)	34	6	33	59	Ish-Farns-CV(3)-SC(1)	3	3
3	NO (+)	23	6	10	34	Farns-SC(3)	3	2
4	NO (-)	40	6	-	144	CV(1) *ND Farns*	3	3
5	NO (-)	30	7	-	96	Farns-CV(3)-SC(1)	2	3
6	NO (-)	27	2	-	24	Sem alt.	2	2
7	NO (-)	27	6	-	48	SC(2) *ND Farns*	1	2
8	NO (+)	24	7	55	63	AV-Ish-Farns-CV(3)-SC(4)	2	3
9	NO (+)	28	3	16	102	Farns-MD(1)-SC(2)	3	1
10	NO (+)	41	6	143	320	Ish-Farns-CV(3)-SC(1)	ND	ND
11	NO (+)	37	2	108	108	Ish-CV(2) *ND Farns e SC*	1	1
12	NO (+)	27	3	37	41	Farns-CV(3)	3	2
13	NO (-)	34	4	-	16	Farns-CV(2)-SC(1)	3	2
14	NO (-)	27	1	-	24	CV(2)	ND	ND
15	NO (+)	32	15	13	144	CV(1)-SC(2)	3	2
16	NO (-)	21	6	-	24	Farns-CV(2)-SC(2)	3	2
17	NO (+)	37	6	72	108	CV(3) *ND Farns e SC*	3	3
18	NO (-)	23	4	-	18	Sem alt.	3	1
19	NO (-)	36	1	-	36	CV(3)-SC(2)	3	2
20	NO (-)	40	5	-	60	CV(1)	3	2
21	NO (+)	34	6	7	24	AV-Ish-CV(3) *ND Farns e SC*	2	3
22	NO (-)	28	3	-	12	Sem alt.	1	1
23	NO (-)	20	4	-	33	Farns-CV(3)-SC(2)	3	3
24	NO (+)	31	11	40	96	CV(2)	ND	ND
25	NO (+)	34	2	25	33	AV-Ish-CV(2)-SC(4)	3	1
26	NO (-)	20	2	-	23	CV(3)	3	2
27	NO (+)	25	6	30	36	CV(3)	3	2
28	NO (-)	34	1	-	8	SC(1)	1	1
29	NO (-)	28	7	-	132	CV(3)	3	3
30	NO (+)	22	8	38	108	CV(3)	3	2
31	NO (-)	36	2	-	38	Farns-CV(1)	ND	ND

32	NO (-)	35	8	-	216	AV-Ish-Farns-CV(3)-SC(4)	3	2
33	NO (-)	44	4	-	132	Farns-CV(3)-SC(1)	ND	ND
34	NO (+)	48	7	54	130	Farns-CV(3)-SC(1)	ND	ND
35	NO (+)	27	7	82	168	CV(3)	3	3
36	NO (-)	29	3	-	30	CV(3)	ND	ND
37	NO (+)	51	5	166	276	Ish.	3	2
38	NO (+)	23	2	6	18	CV(3)	3	3
39	NO (+)	20	2	22	24	Farns.	2	2
40	NO (+)	43	9	31	168	CV(3)	3	2
41	NO (-)	27	3	-	30	Farns.	3	3
42	NO (+)	29	3	35	36	Ish-Farns-CV(1)-SC(4)	2	2
43	NO (+)	29	5	24	120	Sem alt. *ND Farns e SC*	0	0
44	NO (+)	39	5	192	204	SC(1)	ND	ND
45	NO (-)	32	4	-	72	CV(1)- *ND Farns e SC*	ND	ND
46	NO (+)	28	3	120	120	Ish-CV(3) *ND Farns e SC*	3	2
47	NO (+)	49	6	29	132	CV(2)-SC(1)	3	3
48	NO (-)	23	2	-	48	Ish-CV(3)	3	3

Abreviaturas: NO (-): subgrupo neurite óptica ausente; NO (+): subgrupo neurite óptica positiva; AV: acuidade visual; Ish: placas de Ishihara; Farns; Farnsworth 100-Hue; CV: campo visual; SC:sensibilidade ao contraste; Sem alt: sem alterações; ND: não disponível.

Apêndice 2

Análise descritiva das alterações motoras oculares na EM e a localização de lesões infratentoriais na RM

Paciente	Idade	Início da doença	Alteração motora ocular	Sítio com lesões na RM	Escore movimentos oculares	EDSS
1	54	20,0	Nist.	M*	1,0	2,0
2	30	12,2	Seg. Canc. Sac. Nist.	B-P-C	3,0	2,5
3	34	4,9	Seg. Canc. Sac. Nist.	P-C	4,0	1,5
4	23	2,8	Seg.	P-C	1,0	3,5
5	38	14,0	Ndn	C	0,0	2,5
6	40	12,0	Fix.Seg.Canc.Sac.	P-M-C	6,0	2,5
7	50	3,7	Canc.Sac.Conv.	ND	2,0	3,5
8	30	8,0	Ndn	P-C	0,0	1,5
9	26	2,0	Canc. Sac. Conv.	P	2,0	1,0
10	27	4,0	Seg.Canc.Nist.	P-C	1,5	2,5
11	24	5,3	Canc.Sac.Nist.	B-P-M	2,5	3,0
12	28	8,5	Seg.Canc.Sac.Nist.OIN.	B-P-M-C	8,0	2,5
13	41	26,7	Canc.Seg.	ND	2,0	3,0
14	36	7,0	Canc.	Sem alt.	0,5	2,0
15	38	9,0	Ndn	Sem alt.	0,0	1,0
16	27	3,4	Canc.Seg.Sac.	M*	2,5	1,5
17	34	1,3	Canc.OIN.	B-P-M-C	5,0	2,5
18	27	2,0	Fix.Sac.	ND	2,0	0,0
19	32	12,0	Seg.Canc.	B-P-M-C	3,0	4,5
20	22	2,0	Fix.Seg.Canc.Sac.OINb.	B-P-M-C	6,5	4,0
21	28	6,0	Seg.Canc.Sac.Nist.	P-M-C	6,0	2,0
22	37	9,0	Canc.	C*	0,5	1,0
23	23	1,5	Seg.Canc.Sac.Nist.	P-M-C	4,0	1,5
24	36	3,0	Canc.	Sem alt.*	1,0	2,0
25	40	5,0	Ndn	C	0,0	1,0
26	42	6,0	Canc.	Sem alt.*	1,0	0,0
27	20	5,0	Ndn	B-P-C	0,0	2,0
28	33	6,0	Seg.Sac.Nist.OIN	ND	6,0	2,5
29	34	2,0	Nist.	P-M	1,0	1,0
30	28	1,0	Seg.	Sem alt.	0,5	1,0
31	34	13,0	Canc.Sac.	ND	2,0	2,0
32	20	2,8	Canc.Sac.OIN.	B-P-M-C	3,0	4,0
33	31	8,0	Seg.Canc.Sac.Nist.Conv.	ND	7,0	1,5
34	34	2,8	Canc.	C	1,0	1,0
35	20	1,9	Canc.Conv.	P-M-C	2,0	0,0

36	25	3,0	Seg.Canc.	P-C	2,5	2,5
37	34	0,8	Ndn	P	0,0	1,0
38	28	11,0	Seg.Canc.Sac.	P-C	3,0	1,5
39	36	1,0	Ndn	Sem alt.	0,0	0,0
40	22	9,0	Seg.Canc.Sac.	C	4,0	1,5
41	36	3,2	Canc.Nist.	B-C	1,5	2,5
42	35	18,0	Canc.Seg.Sac.	C*	2,0	3,5
43	44	11,0	Seg.Sac.	P-C	1,5	2,5
44	48	10,8	Seg.	ND	0,5	1,5
45	27	14,0	Seg.Canc.	Sem alt.	2,0	1,5
46	29	2,5	Conv.	ND	1,0	2,0
47	51	23,0	Ndn	Sem alt.	0,0	3,5
48	23	1,5	Seg.Canc.	B-P	1,0	1,5
49	20	2,0	Ndn	Sem alt.	0,0	1,5
50	41	14,0	Fix.Seg.Sac.Canc.Nist.Conv.Tr.	M-C	8,0	3,0
51	27	2,5	Ndn	B-P	0,0	2,5
52	29	3,0	Canc.Seg. Sac.	B-P-M-C	2,5	1,0
53	31	10,0	Canc.	ND	0,5	2,0
54	33	3,5	Fix.	ND	1,0	1,5
55	39	17,0	Canc.	ND	0,5	2,5
56	32	6,0	Ndn	B-M	0,0	2,5
57	53	11,0	Canc.	C-M*	0,5	1,0
58	28	10,0	Canc.Nist.	P-C	1,0	1,5
59	49	11,0	Canc.Seg.Sac.	ND	5,0	6,0
60	23	4,0	Canc.Nist.	P-C	2,0	1,5

Abreviaturas: Fix. instabilidade de fixação em frente; Nist. presença persistente de nistagmo em posições secundárias, Seg. presença de movimentos corretivos durante o seguimento ocular lento; Canc. falha do cancelamento do reflexo vestíbulo-ocular; Sac. dismetria sacádica presente; Conv. ponto próximo de convergência afastado; OIN oftalmoplegia internuclear; HT. presença de oftalmoparesia infranuclear; ND não disponível; Sem alt. sem alterações; B bulbo; P ponte; M mesencéfalo, C cerebelo, *imagem por ressonância magnética em escâner 2 Tesla. Ndn: nada digno de nota.